

# De leer van de veroudering

Citation for published version (APA):

Broek, P., Deeg, D. J. H., Eulderink, F., Frenken, J., & Jolles, J. (1993). De leer van de veroudering: gerontologie. In *Inleiding gerontologie en geriatrie* (pp. 17-62). Bohn Stafleu van Loghum.

## Document status and date:

Published: 01/01/1993

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## 2 De leer van de veroudering: gerontologie

---

*Aan dit hoofdstuk werkten mee:*

*P. Broek, D.J.H. Deeg, F. Eulderink, J. Frenken, W.J.A. van den Heuvel, M. Hopman-Rock, J. Jolles, H.A.C. Kamphuisen, G.A. Kerkhof, H.A.M. Middelkoop, E. Slagboom, B. van Sweden, A.P. Visser, H.W.H. Weeda, A.W. de Weerd.*  
*Redacteur: D.L. Knook*

### 2.1 Gerontologie

Gerontologie is 'de leer van het ouder worden' (zie par. 1.2). Door de vele aspecten van het verouderingsproces zijn er verschillende subdisciplines.

*Biologische gerontologie:* deze subdiscipline richt zich op de verschillende uitingen van biologische veroudering, de mechanismen die eraan ten grondslag kunnen liggen en de in verband daarmee opgestelde theorieën.

*Biomedische gerontologie:* deze subdiscipline bestudeert celbiologische en fysiologische aspecten van het verouderingsproces bij de mens, gesteund door de resultaten van de biologische gerontologie. De biomedische gerontologie levert de kennis aan waarop de geneeskunde van de oudere mens (geriatrie) gebaseerd moet zijn.

*Psychogerontologie:* deze subdiscipline richt zich op ontwikkelingspsychologische en functiepsychologische aspecten van het verouderingsproces bij de mens.

*Sociale gerontologie:* deze subdiscipline ten slotte bestudeert veroudering als maatschappelijk verschijnsel.

Deze opsplitsing in verschillende subdisciplines brengt het gevaar met zich van te ver doorgevoerde en eenzijdige specialisatie. Juist in de gerontologie is een multidisciplinaire benadering van een bepaald probleem vaak veel effectiever dan een superspecialistische. Gelukkig is er in recente onderzoeksprogramma's aandacht om juist multidisciplinair te gaan werken.

### 2.2 Het bestuderen van veranderingen bij het ouder worden

#### 2.2.1 Onderzoeksopzet

Vanouds worden ouderdomsveranderingen onderzocht door mensen van verschillende leeftijden te vergelijken en de gevonden verschillen op te vatten als teken van veroudering. Dergelijk onderzoek wordt *cross-sectioneel* of transversaal onderzoek genoemd. Zo concludeerde men bijvoorbeeld dat de cognitieve vermogens afnemen bij het stijgen van de leeftijd. Bij bestudering van de cognitieve ver-

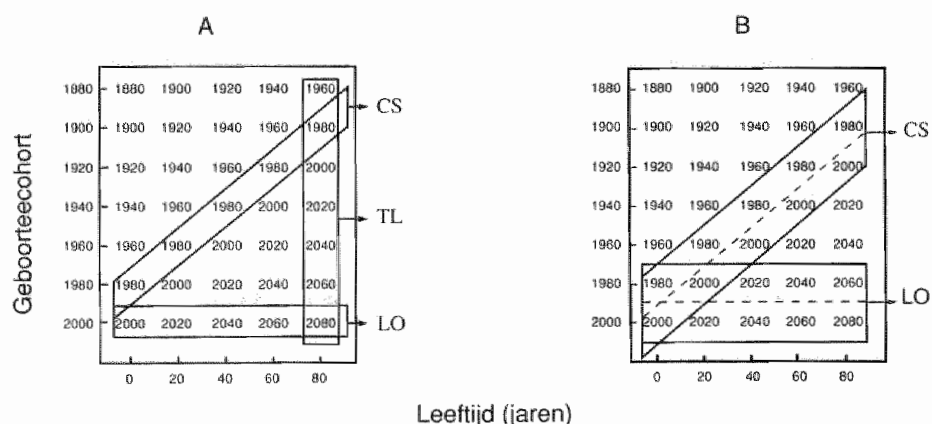
mogens van afzonderlijke personen tijdens de levensloop bleek echter dat bij vele ouderen deze vermogens gelijk bleven, slechts bij enkelen werd een sterke afname aangetoond. Vergelijking met een jongere leeftijdsgroep bleek niet eerlijk omdat jongeren een veel hoger opleidingsniveau hebben, en cognitieve vermogens en opleiding samenhangen.

Voor het bestuderen van veranderingsprocessen bij individuen is het dus eigenlijk nodig dat dezelfde personen herhaaldelijk worden nagekeken. Dergelijk onderzoek heet *longitudinaal*. Een vroeg voorbeeld is de in 1958 gestarte Baltimore Longitudinal Study of Aging. In Nederland is van 1955 tot 1983 het Landelijk Longitudinaal Gezondheidsonderzoek onder Bejaarden uitgevoerd. Het nadeel van een longitudinaal onderzoek is dat het zeer veel tijd kost: de onderzoeker wordt met zijn proefpersonen oud! Dat dit nadeel gelukkig niet overweegt, blijkt uit de 'nieuwe generatie' van longitudinale studies die rond 1990 in Nederland gestart zijn.

Ten slotte bestaat ook nog de mogelijkheid om met tussenpozen groepen mensen die op een zeker tijdstip een bepaalde leeftijd hebben bereikt te onderzoeken, bijvoorbeeld alle zeventig- of tachtigjarigen. Dit heet *time-lag* onderzoek. Een goed voorbeeld vormen de Göteborg-onderzoeken, waarbij men met intervallen van enkele jaren een steekproef uit alle inwoners onderzoekt die in het onderzoeksjaar zeventig zijn geworden. In figuur 2.1.a wordt het een en ander verduidelijkt.

### 2.2.2 Leeftijd-, cohort- en periode-effecten

Bij de interpretatie van onderzoeksgegevens die zijn verkregen in langlopende onderzoeken naar veranderingen die bij veroudering optreden, moet men de volgende zaken onderscheiden: het *leeftijdseffect* (de invloed van het verouderingsproces



Figuur 2.1. Verschillende mogelijkheden voor de verzameling van gegevens om veranderingen bij veroudering te bestuderen. (cs = cross-sectioneel; tl = time-lag; lo = longitudinaal). Figuur a toont de aanpak gebaseerd op één factor. In figuur b wordt een sequentiële strategie geïllustreerd. (Gebaseerd op Nesselroade en Baltes, 1979.)

zelf op bijvoorbeeld hersenfuncties), het *cohort-effect* (het effect van het behoren tot een bepaald geboortecohort, bijvoorbeeld de invloed van een hogere opleiding bij jongere generaties) en het *periode-effect* (de invloed van een historische periode, bijvoorbeeld de gevolgen van een oorlog of een inentingscampagne). Al deze effecten storen in meer of mindere mate elk van de onder paragraaf 2.2.1 genoemde onderzoeksopzetten.

Om de verschillende versturende invloeden zoveel mogelijk uit te sluiten is onderzoek nodig met een zogenaamde sequentiële aanpak (zie fig. 2.1.b). Hierbij worden, steeds met enkele jaren tussenruimte, een cross-sectioneel en een longitudinaal onderzoek gelijktijdig gestart. Bij het nog steeds lopende longitudinale onderzoek in Baltimore is bijvoorbeeld vastgesteld dat het cholesterolgehalte daalde: de verklaring was dat men intussen 'bewuster' was gaan eten (een periode-effect).

### 2.2.3 Onderzoek naar mortaliteit en morbiditeit

Longitudinaal onderzoek bij ouderen heeft, vooral wanneer het jaren duurt, te kampen met uitval door sterfte. Anderzijds is door bestudering van sterfte veel over de laatste levensfase te leren. Kenmerken die 'vroege overlijders' van 'lange overlevers' onderscheiden, zijn predictoren of determinanten van mortaliteit. Ook het optreden van ziekte is een belangrijk moment in het verouderingsproces en kent predictoren van morbiditeit (risicofactoren).

Voor het bestuderen van ziekte en sterfte zijn in de epidemiologie specifieke onderzoeksopzetten en analysemethoden ontwikkeld. Bij *longitudinaal cohortonderzoek* worden cohorten met verschillen in de te onderzoeken determinant prospectief, dat wil zeggen voorwaarts in de tijd, vergeleken (bijvoorbeeld een groep met een klein longvolume tegenover een groep met groot longvolume) om te bekijken of er na verloop van een 'follow-up' periode verschillen zijn in mortaliteit of morbiditeit. Prospectief cohorten-onderzoek wordt o.a. uitgevoerd in Groningen in het kader van Groningen Longitudinal Ageing Study (GLAS). Bij *patiënt-controle-onderzoek* worden twee groepen (zieken versus niet-zieken) vergeleken op de aanwezigheid van determinanten in het verleden. Zulk onderzoek is retrospectief, de informatie wordt uit het verleden opgediept.

### 2.2.4 Het Senieur-concept

Bij onderzoek naar veroudering in engere zin moet de invloed van bijkomende ziekten zoveel mogelijk worden uitgesloten. In veel gerontologische onderzoeken wordt dit niet goed genoeg gedaan. Dergelijke onderzoeken beschrijven daarom waarschijnlijk meer de invloed van bijkomende ziekten dan veroudering op zichzelf. Veel onderzoeken bij ouderen laten zien dat er altijd individuen zijn die op hoge leeftijd een even goede functie hebben als jongeren. Als een doorsnee groep ouderen wordt onderzocht, is voor de groep als geheel vaak een achteruitgang te zien; wanneer echter nauwkeurig op gezondheid gescreende ouderen worden onderzocht, vindt men veel minder afwijkingen.

Op het gebied van de immuno-gerontologie hebben deze bevindingen geleid tot het Senieur-concept, ontwikkeld in Europees verband. Door strenge toelatingscriteria betreffende de gezondheidstoestand van de oudere proefpersonen, vastgelegd in het Senieur-protocol (van 'Senior European') worden bijkomende ziekten zoveel mogelijk uitgesloten. Hierdoor wordt een keurkorps van optimaal gezonde ouderen geselecteerd. De verschillen tussen hen en een jongere groep kunnen werkelijk aan veroudering worden toegeschreven, onder voorbehoud van cohort- en periode-effecten. Deze Senioren zijn tevens te gebruiken als beste referentiegroep (zie par. 3.4.7). In ieder geval tonen zij aan dat het mogelijk is om tot op zeer hoge leeftijd intacte functies te behouden.

## 2.3 Celbiologische aspecten

### 2.3.1 De rol van cellen

De veroudering van het organisme berust waarschijnlijk niet op één enkel, eenvoudig biologisch mechanisme. Veroudering moet eerder gezien worden als het gevolg van geleidelijke afname in een groot aantal stofwisselingsfuncties door cellulaire en moleculaire veranderingen. Cellen gaan minder goed functioneren en eventueel dood. Aan de andere kant is celdood een normaal verschijnsel tijdens de morfogenese en in delend weefsel, zoals huid en beenmerg.

Door zich op tijd te delen voorkómen delende cellen dat zij oud worden. Het maximale aantal delingen per cel, de zogenaamde 'Hayflick-limiet' die vooral bij celdelingen in vitro een rol speelt, is echter beperkt. In vivo wordt deze limiet vermoedelijk zelden bereikt. Met betrekking tot cellulaire veroudering kijkt men daarom meestal naar de langlevende cellen die zich niet meer kunnen delen nadat zij eenmaal zijn aangelegd. Tot deze onvervangbare cellen behoren neuronen en cellen in hart- en skeletspieren. Deze cellen zijn geprogrammeerd voor een lange, maar eindige levensduur. Aangezien zij niet delen, staat hun totale aantal vanaf de kinderleeftijd vast.

Er zijn veel aanwijzingen dat langlevende, niet vervangbare cellen verloren kunnen gaan bij het ouder worden. Het verlies aan neuronen in de cerebrale cortex is gedurende het leven vrij gering en waarschijnlijk zelfs te verwaarlozen. Toch zijn er aanwijzingen voor een relatief hoog verliespercentage in bepaalde subcorticale kernen van de hersenen. Naast een verlies aan cellen kan ook een slechter werken van de cellen er de oorzaak van zijn dat weefsels en organen bij het ouder worden minder goed gaan functioneren.

In langlevende en in kortlevende cellen vinden voortdurend afbraak en opbouw van celorganellen en celbestanddelen plaats. De meeste celorganellen hebben een gemiddelde bestaansduur van een paar dagen tot een week, terwijl sommige enzymen zelfs iedere twee uur vernieuwd worden. Als op hogere leeftijd de afbraak van de oude componenten niet in de pas loopt met de aanmaak van nieuwe, lijdt de celfunctie daaronder.

### 2.3.2 Waarom veroudering? Verouderingstheorieën

Bij het ouder worden veranderen op ieder niveau onderdelen, van molecuul tot het gehele organisme. Maar wat is de primaire oorzaak van een bepaald verouderingsverschijnsel? De meeste verouderingsverschijnselen lijken veroorzaakt door een veelheid aan factoren.

Toch zou de primaire oorzaak van veroudering kunnen liggen in bijvoorbeeld een bepaalde groep van informatie-macromoleculen, zoals het DNA. Veranderingen in deze moleculen zouden dan de oorzaak kunnen zijn van talrijke secundaire en tertiaire verouderingsverschijnselen. Dit zou een zekere genetische controle van het verouderingsproces betekenen. Aan de andere kant kunnen verouderingsveranderingen ook het gevolg zijn van een wisselwerking tussen genen en de cellulaire en extracellulaire omgeving. Zo kunnen intracellulair, bijvoorbeeld door vrije radicalen, 'toevallige' mutaties optreden, los van enige genetische controle. Daarnaast kunnen ook exogene factoren, zoals voeding en UV-licht, het verouderingsproces beïnvloeden.

#### *Evolutionaire of genetische verouderingstheorieën*

Deze groep van theorieën zoekt de grondslag van het verouderingsproces in veranderingen in het erfelijk materiaal.

De oudste evolutionaire theorie is de *programmatheorie*, die stelt dat veroudering als de laatste stap in de ontwikkeling van het organisme moet worden beschouwd, als het vervolg op de perioden van groei en rijping. Veroudering is dan de laatste van een reeks ontwikkelingsstadia die volgens een genetisch bepaald programma zou verlopen. Deze opvatting dat het verouderingsproces geheel in de genetische blauwdruk vastligt, krijgt niet zoveel steun meer. Volgens een aantal andere theorieën is het genoom echter wel betrokken bij het verouderingsproces (zie verder par. 2.3.3).

De *pleiotrope gentheorie* postuleert dat bepaalde genen vroeg in het leven kunnen helpen om de voortplanting veilig te stellen (daarop zijn ze tijdens de evolutie geselecteerd), maar later in het leven negatieve effecten kunnen hebben. In het algemeen zal er dan een balans zijn tussen het eerdere voordeel en het latere nadeel.

Volgens een met de pleiotrope gentheorie verwante theorie zou veroudering kunnen worden veroorzaakt door genen waarin door toeval mutaties zijn ontstaan die pas op latere leeftijd een schadelijk effect hebben (*late acting deleterious genes*). Tijdens de evolutie hebben deze genen geen rol gespeeld en zijn zij zelfs niet opgemerkt omdat door de gevaren van de buitenwereld slechts weinigen lang genoeg leefden om aan de schadelijke werking ervan bloot te staan (zie verder par. 2.3.3).

De meest moderne variant van de evolutionaire theorieën is de *disposable soma-theorie* (zie ook par. 2.3.3). Deze stelt dat bij hogere organismen een verdeling van fysiologische energie plaatsvindt tussen het voortbestaan van de soort (seksuele reproductie) en onderhoud van het lichaam (soma). Er wordt altijd minder energie besteed aan onderhoud en reparatie dan noodzakelijk zou zijn om het lichaam onbeïnvloed lang te laten voortbestaan. Het onvolledig uitgevoerde onderhoud van het

lichaam geeft ophoping van schade die uiteindelijk leidt tot degeneratie en dood. Veroudering is de prijs die wordt betaald voor voortplanting! Tijdens de evolutie heeft dit geen selectief effect, omdat de schade zich pas laat, na de reproductieve periode, manifesteert (zie par. 2.3.3).

### *Stochastische of toevalstheorieën*

Uitgangspunt bij deze theorieën, die ook wel 'beschadigingen- en fouten'-theorieën worden genoemd, is dat een ophoping van exogene en endogene beschadigingen of fouten uiteindelijk een niveau zal bereiken dat onverenigbaar is met het leven.

De *vrije-radicalentheorie* schrijft de meeste veranderingen bij veroudering toe aan de werking van vrije (vooral zuurstof-)radicalen. Deze moleculen hebben een ongepaard elektron en zijn daardoor zeer reactief en kunnen allerlei schade veroorzaken, bijvoorbeeld in membranen, in collageen, DNA-moleculen en enzymen. Deze radicalen worden tijdens allerlei normale cellulaire processen gevormd. Een cel wordt tegen de negatieve werking van de radicalen beschermd door een aantal verdedigingssystemen. Volgens de vrije-radicalentheorie zou deze verdediging echter niet afdoende zijn, waardoor op willekeurige plaatsen voortdurend beschadigingen ontstaan.

De *foutencatastrofe-theorie* stelt dat tijdens de ingewikkelde synthese van eiwitten in de eiwitmoleculen fouten kunnen ontstaan. Deze zouden accumuleren tijdens het ouder worden. In het algemeen zal een molecuul met een fout worden uitverdund door het grote aantal wel correcte moleculen. Als echter het foute eiwit deel uitmaakt van het eiwitsynthetiserend systeem zelf, kan dit tot een kettingreactie van fouten in de eiwitaanmaak leiden, die uitloopt op een catastrofe. Voor deze catastrofale accumulatie van foutieve eiwitten zijn echter experimenteel zeer weinig aanwijzingen.

Volgens een derde theorie, de *somatische mutatietheorie*, wordt veroudering veroorzaakt door DNA-beschadigingen. Elk levend wezen ondergaat voortdurend beschadigingen aan het DNA. De beschadigende factoren kunnen zowel endogeen van aard zijn (lichaamswarmte, vrije radicalen), als exogeen (UV-licht, roken). Als voorbeeld kan worden genoemd dat UV-licht per dag per huidcel dertig- tot vijftig-duizend DNA-beschadigingen kan veroorzaken. De cel heeft enzymsystemen om beschadigingen te voorkomen door het wegvangen van vrije radicalen en om het DNA te repareren. Volgens de theorie werken deze preventie- en reparatiemechanismen niet volmaakt. Dit leidt tot ophoping van DNA-beschadigingen met het ouder worden, vooral als het reparatiesysteem zelf door veroudering minder goed gaat functioneren.

### *Orgaantheorieën*

De *immunologische verouderingstheorie* stelt dat het vermogen en de betrouwbaarheid van het immuunsysteem afnemen bij veroudering en dat deze veranderingen ten grondslag liggen aan de veroudering van het organisme. In paragraaf 2.7 wordt uitvoerig ingegaan op veranderingen in het immuunsysteem bij veroudering.

Hoewel sommige immuunfuncties met het toenemen van de leeftijd kunnen afnemen, laat deze immunologische verouderingstheorie dezelfde vragen onbeantwoord als andere orgaantheorieën. Worden alle veranderingen bij veroudering primair veroorzaakt door het immuunsysteem? Hoe kan veroudering dan optreden bij organismen die geen of geen goed ontwikkeld immuunsysteem bezitten? Immunologische veranderingen kunnen weer worden gereguleerd door hormonen; wat is dan de primaire oorzaak? En waardoor veroudert het immuunsysteem zelf?

Een andere orgaantheorie, de *neuro-endocriene cascadetheorie* stelt dat veroudering het resultaat is van functieverlies van neuronen en de hiermee samenhangende hormonen. De hypofyse-hypothalamus-as zou hierbij als centrale 'klok' functioneren. Zo zou het verlies van respons van neuro-endocriene weefsels en van hormoonreceptoren verklaard kunnen worden.

### *Het toetsen der theorieën*

Nog niet zo lang realiseren onderzoekers zich dat de werkhypothese in vrijwel alle te toetsen verouderingstheorieën onvolledig is. Dit komt door de complexiteit en het multifactoriële karakter van veroudering. Immers, een veelheid aan fysiologische veranderingen in verschillende celtypen en organen moeten worden verklaard uit bepaalde specifieke veranderingen op moleculair niveau. Uit verschillende moleculaire onderzoeken is gebleken dat met de veroudering de DNA-mutatiefrequentie toeneemt en dat kwantitatieve veranderingen in mRNA en in bepaalde gesynthetiseerde eiwitten optreden. Het is echter nog onduidelijk hoe vaak bepaalde veranderingen in DNA, RNA of eiwit zich moeten voordoen om een bepaald verouderingseffect te geven. Daarbij vergeleken is het ontstaan van kanker een eenvoudig te bestuderen proces, beperkt tot veranderingen in de groeiregulatie van één cel, die via klonale uitgroei tot een tumor leidt. Veroudering heeft niet zo'n eenduidig begin- en eindpunt.

### *2.3.3 Genetische achtergronden van het verouderingsproces*

In deze paragraaf wordt nader ingegaan op de achtergronden van de hierboven besproken evolutionaire verouderingstheorieën. Welke rol spelen genetische factoren bij het verouderingsproces? Is veroudering het gevolg van een actief genetisch bepaald proces of juist van een gebrek aan genetische controle waardoor allerlei cellulaire en weefselfuncties worden verstoord? Als het proces genetisch is bepaald, wat zijn dan 'verouderings'genen en hoe worden die opgespoord?

### *Evolutionaire basis van veroudering*

In het erfelijk materiaal ontstaan voortdurend mutaties. Deze kunnen neutraal, voordelig of nadelig zijn voor het organisme. In een steeds veranderende omgeving is het ontstaan van nieuwe levensvormen door mutaties in het DNA van groot belang. De mutaties worden doorgegeven aan het nageslacht. Ze kunnen een individu nieuwe eigenschappen geven die nodig zijn om aan bepaalde veranderingen in de omgeving het hoofd te bieden. Op theoretische gronden moeten functiever-



lies en andere slijtageverschijnselen, die zich tijdens het ouder worden van meer-cellige organismen openbaren, een bijproduct zijn van de natuurlijke selectie.

Tijdens de evolutie zal een door mutatie nieuw verkregen eigenschap die op jonge leeftijd selectievoordeel biedt, de meeste kans krijgen. Immers, een eigenschap die pas op latere leeftijd nuttig is, zal zich niet gauw manifesteren omdat in de natuur maar weinig individuen de kans krijgen oud te worden. Omgekeerd zullen nieuwe eigenschappen die alleen schadelijk zijn op latere leeftijd worden genegeerd omdat ze zich toch zelden of nooit zullen manifesteren. De hedendaagse opvatting is dat veel van dergelijke eigenschappen alleen aan het licht komen bij dieren onder optimale omstandigheden, die dus de kans krijgen om oud te worden. De mens is daar een goed voorbeeld van. Terwijl mensen vroeger meestal jong sterven als gevolg van honger en infectieziekten, net als dieren in de natuur, gaan ze nu dood aan de zogenaamde verouderingsziekten, zoals kanker, hart- en vaatziekten en dementie.

Op basis van bovengenoemde redenering zijn twee typen verouderingsgenen gepostuleerd, namelijk 'late acting deleterious genes' en pleiotrope genen (zie par. 2.3.2). De verouderingssnelheid wordt echter niet alleen door verouderingsgenen geregeld, waarvan er waarschijnlijk vele honderden zijn, maar voor een belangrijk deel ook door zogenaamde levensverzekering-genen. Hiertoe behoren bijvoorbeeld genen betrokken bij DNA repair of bij de neutralisatie van vrije radicalen.

In hogere organismen zou een bepaalde balans bestaan tussen de hoeveelheid energie die wordt geïnvesteerd in reproductie en onderhoud van het lichaam, de 'disposable soma-theorie' (par. 2.3.2). Levensverzekering-genen hebben dan een functie bij het onderhoud van het lichaam. Hoe hoger de kwaliteit van deze genen, hoe beter het onderhoud. De genetisch bepaalde kwaliteit van somatische verdedigings- en reparatiemechanismen zou dan één van de factoren zijn die de lengte van het leven van een individu bepalen.

### *Genetische basis van de levensduur*

Uit onderzoek naar dieren in gevangenschap is gebleken dat elke diersoort een maximale levensduur heeft. Door optimale omstandigheden (voedsel, hygiëne, medische zorg, enz.) kan de gemiddelde levensduur van een groep mensen of dieren weliswaar sterk worden verhoogd, maar uiteindelijk wordt een maximum bereikt. Bij de mens ligt dit maximum op circa 122 jaar, terwijl muizen zelden langer leven dan circa drie jaar (zie tabel 1.4). Zulke grote soortspecifieke verschillen in maximale levensduur tussen dieren die tot dezelfde klasse behoren en die evolutionair en fysiologisch dicht bij elkaar staan, moeten op één of andere manier gecodeerd liggen in het DNA. Deze soortspecifieke verschillen vormen een belangrijk aanknopingspunt bij het ontrafelen van de regulatie van de levensduur.

De gedachte ging daarbij eerst uit naar verdedigings- en reparatiesystemen van cel en organisme. Deze systemen zouden bij diersoorten met een lange levensduur (de mens en vele andere primaten) beter ontwikkeld zijn dan bij diersoorten met een korte levensduur (bijv. muizen en ratten). Langlevende diersoorten zouden bijvoorbeeld beter vrije radicalen kunnen wegvangen, beter beschadigingen in DNA

en eiwit kunnen herstellen en minder fouten maken bij de aanmaak van DNA en eiwit dan de diersoorten die kort leven. Hier zijn inderdaad aanwijzingen voor. Zo is bijvoorbeeld de activiteit van het enzym superoxide dismutase, dat een belangrijke rol speelt bij het onschadelijk maken van vrije radicalen, veel hoger in langlevende dan in kortlevende dieren.

Toch is er nog te weinig bekend over de ingewikkelde enzymsystemen die de lichaamscellen beschermen, om definitieve conclusies te kunnen trekken over hun rol bij de grondoorzaken van het verouderingsproces. Veroudering als gevolg van een geleidelijke ophoping van fouten, gemaakt bij het grote aantal ingewikkelde moleculaire processen dat dagelijks in elke cel plaatsvindt, is voorlopig nog een onbewezen hypothese.

Dit zou betekenen dat een beperkte set genen de maximale levensduur van een soort volledig bepaalt, maar dat het verouderingsproces zelf en het tempo waarin dit plaatsvindt onder invloed staan van zowel genetische als toevalsfactoren. Deze factoren zijn bij ieder individu verschillend. Genen kunnen dus in zekere mate het verouderingsproces mede beïnvloeden, maar zijn zelf ook weer onderworpen aan de gevolgen ervan, bijvoorbeeld door beschadigingen in gedeelten van het DNA die een coderende of regulerende functie hebben.

Ongetwijfeld zullen de veranderingen met de leeftijd in DNA en eiwit de komende tien tot twintig jaar goeddeels in kaart zijn gebracht. Daarna kan wellicht het aandeel van bepaalde moleculaire beschadigingen in het verouderingsproces als geheel, en dus ook bij het ontstaan van verouderingsziekten worden vastgesteld.

### 2.3.4 Diermodellen voor verouderingsonderzoek

Het bestuderen van verouderingsprocessen bij de mens is moeilijk. Longitudinaal onderzoek duurt lang doordat de mens tamelijk oud wordt (zie par. 2.2.1). Een ander probleem is de grote variatie in leefstijl en omgevingsfactoren tussen verschillende individuen. Daarnaast kan met de mens moeilijk worden geëxperimenteerd.

Het biologisch-gerontologisch onderzoek wordt daarom meestal uitgevoerd met proefdieren, in zowel longitudinale als cross-sectionele studies (zie par. 2.2.1). Als proefdieren worden veelal muizen en ratten gebruikt.

Deze proefdieren bieden veel voordelen (zie tabel 2.1). Het is noodzakelijk dat de overlevingscurve in de gebruikte proefdierstam bekend is om vast te kunnen stellen wanneer de dieren echt oud zijn (bijvoorbeeld het tijdstip waarop nog vijf-

Tabel 2.1. Gunstige eigenschappen van muizen en ratten voor verouderingsonderzoek.

- 
- korte levensduur
  - genetische homogeniteit bij ingeteelde stammen
  - relatief eenvoudig en goedkoop te houden
  - gecontroleerde omgeving (temperatuur, vochtigheid, dag/nachtbelichting enz.)
  - afwezigheid van of bekend zijn met ziekten (achtergrondpathologie)
  - veel gebruikt voor ander biomedisch onderzoek: veel algemene kennis
-

tig procent van de dieren in leven is). Verder is goede kennis van de achtergrondpathologie van de proefdieren nodig om uit te kunnen maken of bepaalde gevonden leeftijdsverschillen het gevolg zijn van veroudering of veroorzaakt worden door bij het ouder worden optredende ziekten.

Naast muizen en ratten worden ook lagere diersoorten gebruikt, zoals de fruitvlieg *Drosophila melanogaster*, de platworm *Caenorhabditis elegans* en de schimmel *Podospora anserina*. Deze soorten zijn vooral voor genetisch onderzoek geschikt.

Andere, kunstmatige diersmodellen zijn muizen en ratten waarbij de levensduur door middel van calorische restrictie is verlengd. Hierbij krijgen de dieren een laagcalorisch dieet dat net voldoende is om gezond te blijven, terwijl voor voldoende vitaminen en mineralen wordt gezorgd (zie verder par. 2.4).

Belangrijke modellen worden gevormd door transgene dieren, waarbij de genetische constitutie is veranderd doordat extra genen zijn toegevoegd of genen zijn vervangen door veranderde exemplaren. Op deze wijze kan worden getest of bepaalde genen betrokken zijn bij het verouderingsproces of bij verouderingsziekten.

Geïsoleerde cellen, zoals verschillende soorten levercellen, of celkweken, vooral van fibroblasten, zijn voor bepaalde vragen ook goed bruikbaar.

## 2.4 Voeding en veroudering: minder eten, langer leven

Zowel uit proefdierexperimenten als uit epidemiologisch onderzoek is gebleken dat de voedingssamenstelling en -hoeveelheid grote invloed hebben op verouderingspathologie en levensduur. De rol die bepaalde voedselbestanddelen, zoals cholesterol, onverzadigde vetzuren, calcium en vitaminen, spelen bij ziekten als atherosclerose, kanker en osteoporose illustreert dit. Dat is van groot belang voor de volksgezondheid. Verbetering van de voedingsgewoonten op jongere leeftijd vormt zeker één van de meest praktische en lonende mogelijkheden om het optreden van verouderingsziekten te verminderen en de algemene conditie tijdens de laatste levensfase wezenlijk te verbeteren.

Van antioxydantia wordt aangenomen dat ze de schadelijke werking van vrije radicalen kunnen beperken. Of antioxydantia ook verouderingsprocessen kunnen vertragen, is nog onduidelijk. Natuurlijke antioxydantia, zoals het  $\beta$ -caroteen en de vitaminen C en E, en ook synthetische antioxydantia, zijn uitgebreid bestudeerd, maar zonder eenduidig resultaat.

Het verband tussen voeding en veroudering blijkt het duidelijkst uit het effect van caloriebeperking. Er is vastgesteld dat de gemiddelde en vermoedelijk zelfs de maximale levensduur van ratten en muizen met bijna veertig procent wordt verlengd wanneer de dagelijkse voedselinname veertig tot zestig procent lager is dan de normale calorie-inname. Wel dienen de dieren voldoende vitaminen en sporenelementen te krijgen. Naast de langere levensduur wordt een sterke vermindering van zowel neoplastische als niet-neoplastische afwijkingen bij oudere dieren gevonden. Afgezien van de minimumeisen betreffende essentiële componenten als

vitaminen, mineralen en bepaalde aminozuren en vetzuren blijkt het effect van caloriebeperking niet afhankelijk van de dieetsamenstelling. Vrijwel alle beschreven leeftijdsafhankelijke functionele en biochemische veranderingen worden door caloriebeperking vertraagd of zelfs voorkómen. Dit gaat op voor immuunsysteem, lichaamssamenstelling, energiemetabolisme, motorische activiteit, genexpressie, lever- en nierfunctie, bindweefsel en het neuro-endocriene systeem. Vooral de effecten op het neuro-endocriene systeem zijn interessant vanwege de centrale rol van dit systeem in de regulatie van de celstofwisseling van alle weefsels. Dit toont aan dat exogene factoren de expressie van het genetisch programma in de loop van het leven kunnen beïnvloeden. Volgens welk mechanisme caloriebeperking de veroudering beïnvloedt, is echter nog onbekend.

Of de bevindingen met betrekking tot caloriebeperking ook voor de mens gelden, is moeilijk te zeggen. Er worden thans in de V.S. uitgebreide proeven met apen uitgevoerd. Aan de andere kant vormt bij de mens overvoeding een risico. De genetische achtergrond, milieufactoren, leefwijze en levensloop zijn bij de mens echter zo divers dat epidemiologisch geen duidelijk verband kan worden gelegd tussen levensduur en verouderingsziekten enerzijds en calorie-inname anderzijds. Zowel een te hoge als een te lage Quetelet-index (een maat voor de voedingstoestand die wordt berekend als het gewicht in kilogrammen gedeeld door het kwadraat van de lengte in meters) verkort het leven (zie par. 9.4). In het tussengebied van de Quetelet-index is geen duidelijke correlatie met de levensduur waarneembaar. Toch nemen onderzoekers aan dat minder eten ook bij de mens grote effecten heeft op het voorkomen en de ernst van verouderingsziekten. Dit heeft grote gevolgen voor de kosten van de gezondheidszorg. Het is echter nog niet mogelijk om praktische aanbevelingen te doen, vanwege onvoldoende kennis over het werkingsmechanisme en de mogelijke korte-termijnrisico's van caloriebeperking. Ook is er onvoldoende inzicht in de minimale calorische behoefte van mens en dier.

## 2.5 Orgaanveroudering

### 2.5.1 Endogene en exogene verouderingsveranderingen

De ene mens veroudert ogenschijnlijk sneller dan de ander. Sommige mensen zijn op hun dertigste al helemaal grijs. Dit is een endogene ouderdomsverandering. De grijze dertiger is verder meestal net zo vitaal als ieder ander van die leeftijd. Dat betekent dat endogene ouderdomsveranderingen bij dezelfde persoon niet voor ieder orgaansysteem of weefsel in gelijke mate en snelheid optreden. De thymus atrofieert zelfs al voor het lichaam volgroeid is (zie par. 2.7.1). Tabel 2.2 geeft een aantal endogene ouderdomsveranderingen.

Daarnaast komen ook exogene ouderdomsveranderingen voor. Deze zijn bijvoorbeeld het gevolg van schade door leefwijze (roken, overvoeding, stress) en milieu-invloeden. Sommige ouderdomsveranderingen die nu als endogeen worden beschouwd, zullen in de toekomst wellicht (mede) exogeen blijken.

Tabel 2.2. Enige hoogstwaarschijnlijk endogene ouderdomsveranderingen.

- 
- grijs haar
  - dunner worden en verdroging van de epidermis
  - dunner worden met elasticiteitsverlies van de dermis
  - presbycusis (ouderdomsdoofheid, zie par. 6.4.2)
  - presbyopie (ouderdomsverziendheid, zie par. 6.2.2)
  - seniele staar (zie par. 6.2.3)
  - neuronenvlies, neurofibrillaire degeneratie en seniele plaques in de hersenen
  - seniel amyloïd in o.a. hart, vaatwanden en gewrichtskapsels
  - bruine verkleuring van o.a. kraakbeen en collageen, hart, lever, hersenen
  - thymusatrofie
  - osteoporose
- 

De meeste ziekten die veel bij ouderen voorkomen, zoals arteriosclerose en kanker, worden veroorzaakt door een combinatie van endogene en exogene factoren (zie ook par. 1.2).

Een tussengroep vormen veranderingen, die geen echte veroudering zijn, maar het gevolg van bepaalde, voor de oudere typische omstandigheden. Zo is kaakatrofie gevolg van tandeloosheid en hangt bruine atrofie van het hart samen met lichamelijke inactiviteit (bijvoorbeeld als gevolg van bedlegerigheid).

### 2.5.2 Reservecapaciteit

De jonge volwassene beschikt over grote reserves: het halveren van de capaciteit door het wegnemen van een nier of long wordt zonder meer verdragen. Een afname van het prestatievermogen van een orgaan als gevolg van veroudering blijft vaak onopgemerkt, zolang de grens van de reserves niet is bereikt. De relatieve omvang van de functionele reserves verschilt voor de verschillende orgaansystemen: de reserves van de longen zijn aanzienlijk groter dan die van het hart. Veroudering houdt een vermindering van de reserves van vrijwel alle organen in. De vermindering kan het beste worden aangetoond door van het betreffende orgaan de belastbaarheid te meten.

Ook het niveau waarop een functie is afgesteld, kan met de leeftijd veranderen. Een voorbeeld is de vermindering van de stofwisseling bij het ouder worden. Andere regelmechanismen zijn onafhankelijk van de leeftijd, zo zijn de koolzuurspanning en de zuurgraad van het arteriële bloed bij jonge volwassenen en bij ouderen nagenoeg dezelfde.

Voor al hoe hogere leeftijd kunnen kleine oorzaken grote gevolgen hebben. Aandoeningen die op jonge leeftijd vlot worden overwonnen, kunnen op oudere leeftijd door gebrek aan functiereserve en vertraagde adaptatie ernstig verlopen. Ze kunnen een kettingreactie van achteruitgang in werking zetten die tot invaliditeit of de dood kan leiden. Bijvoorbeeld: bronchitis bij al verminderde longfunctie → hypoxemie → hartinsufficiëntie (bij al vernauwde coronairarteriën) → (samen met de hypoxemie) verwardheid met delier → overbelasting van het hart en myocard-

infarct → immobilisatie → trombosebeen → (bij de al slechte long- en hartwerking) dodelijke longembolie. Intoxicaties door geneesmiddelen, en daardoor ontstane bijwerkingen en onderlinge interacties kunnen bijdragen aan deze kettingreacties (zie ook par. 3.2.2).

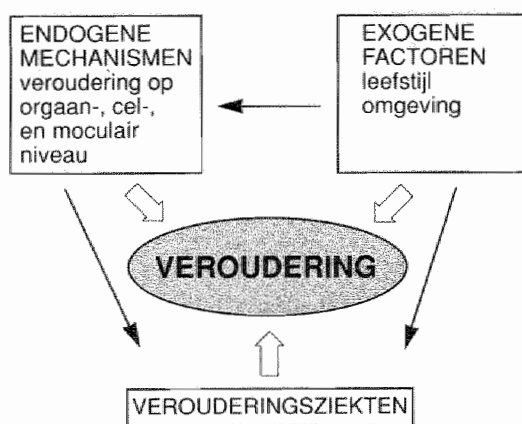
### 2.5.3 Veroudering op diverse niveaus versus endogene en exogene factoren: een geïntegreerd beeld

Op verschillende manieren kan de veroudering van het organisme benaderd worden. In paragraaf 2.5.1 is onderscheid gemaakt tussen ouderdomsveranderingen die op endogene of exogene oorzaken zijn terug te voeren. Bij een andere benadering wordt bij de endogene veroudering gekeken op welk niveau van de biologische organisatie de veranderingen plaatsvinden. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen veroudering op orgaan-, cel- en moleculair niveau. Daarnaast wordt de veroudering van organen beïnvloed door ouderdomsziekten (zie par. 2.5.1).

In figuur 2.2 worden de diverse benaderingen in een schema samengebracht. Duidelijk is dat alle factoren elkaar onderling weer beïnvloeden. Veroudering van het organisme of meer specifiek van een orgaan kan dus het gevolg zijn van een combinatie van endogene ouderdomsveranderingen op verschillende biologische niveaus, schade van doorgemaakte ziekten en schade met lange latentie als gevolg van leefwijze en omgevingsfactoren.

Enkele voorbeelden en verwijzingen kunnen het schema verder verduidelijken.

- Endogene verouderingsprocessen en verouderingsziekten beïnvloeden elkaar wederzijds. Als gevolg hiervan neemt de gevoeligheid voor ziekten toe met de leeftijd, maar ook neemt de variatie tussen individuen toe met betrekking tot het tijdstip van ontstaan en het verloop van een ziekte.
- De wisselwerking tussen leefwijze (waaronder voeding) en verouderingsprocessen werd al besproken in paragraaf 2.4.



Figuur 2.2. Een schema van de verschillende factoren die het verouderingsproces beïnvloeden.

- Een exogene omgevingsfactor als UV-licht kan zeer vele DNA-beschadigingen in huidcellen veroorzaken. Deze beschadigingen kunnen in combinatie met endogene DNA-veranderingen consequenties hebben voor de celdeling en het functioneren van cellen (huidverwering en huidgezwellen).

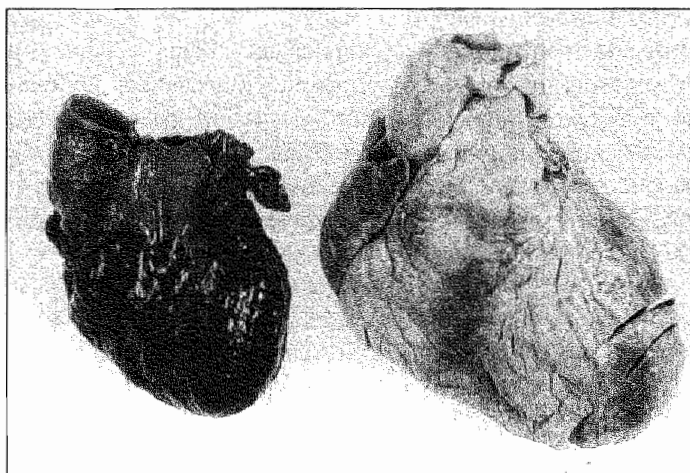
#### 2.5.4 Algemene orgaanveranderingen

##### *Atrofie*

De meeste organen worden kleiner wanneer iemand ouder wordt. Deze atrofie treedt onder andere in spieren, skelet, huid, hersenen, lever, nieren en hart op (fig. 2.3). Ze wordt mede veroorzaakt door inactiviteit van het orgaan, onvoldoende voeding (als gevolg van veranderde bloedvoorziening) en het afnemen van hormonale stimulatie. De atrofie berust deels op celverlies, vooral in niet meer delend weefsel (zie par. 2.3.1). Vet- en bindweefsel atrofieren meestal niet.

Atrofie vormt een belangrijke oorzaak van de verminderde anatomische en functionele reserve van het lichaam. Atrofie van lever en nier uit zich bijvoorbeeld in een afgenomen eliminatievermogen voor geneesmiddelen (zie par. 3.6.2) en alcohol (oude mensen kunnen slecht tegen drank).

Botatrofie, meestal in de vorm van ijl worden van botweefsel (osteoporose), ver-



*Figuur 2.3. Seniele atrofie van het hart (links) vergeleken met normaal hart rechts. Het atrofische hart is donker door de stapeling van lipofuscine.*

---

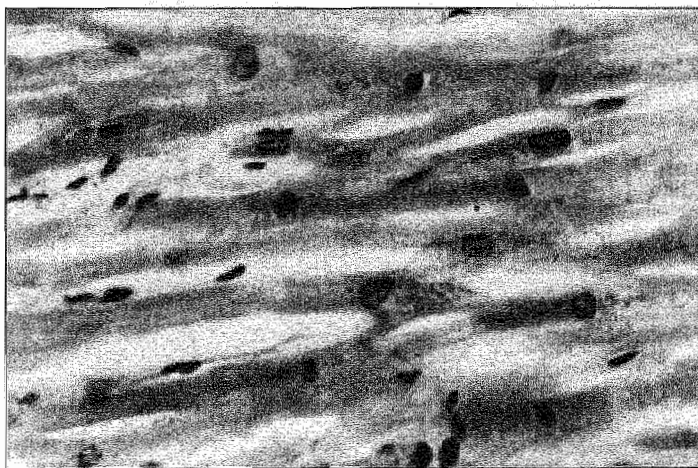
*Of men ouderdom een ziekte noemt of een ziekmakende dispositie of een dispositie tussen gezondheid en ziekte, of gezondheid met dispositie (tot ouderdomsziekten), zulke vragen mogen desnoods dwazen bezighouden, ze leiden intussen tot niets. Het is nodig te weten hoe het lichaam van oude mensen zo gemakkelijk door ziekte wordt overvallen, hoe men oude mensen weer op kracht kan brengen nadat ze van een ziekte zijn genezen. (Galenus)*

---

gemakkelijkt het optreden van fracturen (zie par. 5.5.2). Zenuwen verliezen gemyeliniseerde vezels, de geleidingssnelheid voor prikkels neemt af en reflexen vertraagen.

Spiertrofie leidt tot dunne ledematen, krachtverlies en verlaging van het creatininegehalte van het bloed. Het creatininegehalte is dan ook voor de beoordeling van de nierfunctie bij ouderen minder betrouwbaar dan de creatinineklaring (zie par. 3.6.2). Samen met de veranderingen in de zenuwen leidt de spiertrofie tot houterigheid in de bewegingen en tot problemen met de stabalans, dit laatste vooral in combinatie met veroudering van het evenwichtsorgaan (zie par. 5.2). De afgenomen spiermassa gaat gepaard met herverdeling en mogelijk verminderde reserve van vitamine B6.

Bij het ouder worden neemt de *lichaamslengte* af, vooral bij vrouwen. Dit is het gevolg van wervelinzakking door osteoporose en vochtverlies in de tussenwervelschijven. Het lengteverlies kan verscheidene centimeters bedragen. Dat jongvolwassenen zoveel groter zijn dan ouderen berust echter vooral op de toename van de gemiddelde lichaamslengte: de laatste eeuw werden recruten gemiddeld ruim een decimeter langer. Het *lichaamsgewicht* neemt tot ongeveer het 55e jaar toe, maar neemt daarna ook af; het bedraagt gemiddeld 76 kilo bij een man van 25 jaar, tachtig kilo bij veertigers en 75 kilo bij mannen ouder dan zeventig jaar. Tussen de 25 en 75 jaar verdubbelt de hoeveelheid vetweefsel van 13 tot 26 kilo. Vooral spierweefsel gaat verloren. De energiebehoefte en de stofwisseling dalen hierdoor. Naast lichaamslengte en lichaamsgewicht neemt ook de hoeveelheid lichaamswater af (zie par. 2.6.3). Samen met andere veranderingen in lichaamssamenstelling door afname van spier- en bot- en toename van vet- en bindweefsel beïnvloedt dit het verdelingspatroon van geneesmiddelen (zie par. 3.6.2).



Figuur 2.4. Lipofuscine-korrels apicaal van de kernen in de overlangs getroffen hartspiervezels.



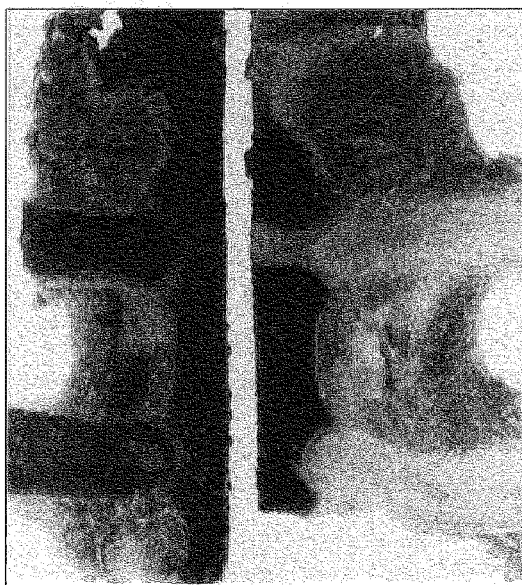
### *Lipofuscine*

Deze fluorescerende, bruine pigmentkorrels nemen bij het ouder worden in aantal toe. Organen als hart, lever en hersenen worden er duidelijk bruin door (fig. 2.3 en 2.4). Lipofuscine wordt beschouwd als het polymerisatieproduct van door zuurstofradicalen veranderde lipoproteïnen die niet door het lysosomale systeem afgebroken kunnen worden. De betekenis van lipofuscine voor de cellfunctie lijkt niet groot. De behandeling met stoffen die lipofuscine-ophoping tegengaan leidt dan ook niet tot uitstel van verouderingsprocessen.

In kraakbeen en bindweefsel komt bij ouderen een chemisch geheel anders, niet-korrelig, geelbruin pigment voor, dat lijkt op ochronosepigment (fig. 2.5).

### *Tussenstofveranderingen*

Bij verouderen nemen de dwarsverbindingen tussen collageenmoleculen toe. Dit leidt tot stuggere vezels. Ook de verhouding van proteoglycanen in de tussenstof verandert, waardoor minder vocht wordt gebonden. Dit is vooral goed zichtbaar in de tussenwervelschijf, die bij het stijgen der jaren droog en zelfs brokkelig wordt, en daarbij in dikte afneemt. Deze tussenstofveranderingen maken waarschijnlijk ook het gewrichtskraakbeen meer kwetsbaar. Normaal staat het collagene vezelnetwerk van kraakbeen onder spanning door vocht dat wordt aangetrokken door in de mazen gelegen, sterk hygroscopische proteoglycanen. Minder hydrofilie maakt het kraakbeen slapper, waardoor de vezels bij belasting makkelijker kunnen buigen



*Figuur 2.5. Bruine verkleuring van parasternaal ribkraakbeen van oude man (links), vergeleken met dat van een jonge man (rechts). De verkleuring is het gevolg van een ander ouderdomspigment dan lipofuscine.*

en breken. Hierdoor wordt al bij normale belasting het optreden van osteoartrose bevorderd. Op hoge leeftijd komen bij vrijwel iedereen talrijke kraakbeenscheurtjes (fibrillatie) met wat kraakbeenverlies in enig gewricht voor, en dus het begin van osteoartrose (zie par. 5.4.2). Gelukkig zijn deze afwijkingen meestal te gering om klachten te geven.

### *2.5.5 Longen en ademhaling*

Met het toenemen van de leeftijd treden in het longparenchym en de luchtwegen veranderingen op. De alveolaire wanden verdwijnen waarbij het aantal longcapillairen vermindert. De mechanische eigenschappen van het intervalveolaire weefsel veranderen door wijzigingen van het elastine- en collageenskelet. De longstructuur wordt ijler en verliest zijn elasticiteit. Zo ontstaat seniel emfyseem.

De morfologische veranderingen als gevolg van veroudering leiden tot onder meer de volgende functieveranderingen:

- de vitale capaciteit en de expiratoire één-secondewaarde nemen af; het residuele volume en de functionele residuele capaciteit worden groter. De totale longcapaciteit verandert niet. Er is een aanzienlijke afname van de ventilatiereserve;
- de pulmonale diffusiecapaciteit wordt kleiner;
- de arteriële zuurstofspanning neemt af; de arteriële koolzuurspanning en de zuurgraad veranderen nauwelijks.

Onder normale omstandigheden begrenst de longfunctie nooit het maximale prestatievermogen. Bij het ouder worden, nemen de longfunctiereserves af, terwijl de longziekten juist sterk toenemen. De ouderdomsveranderingen zijn moeilijk te onderscheiden van veranderingen als gevolg van obstructieve longziekten. Daarom is in het bijzonder voor de oudere leeftijdsgroepen, waarin obstructieve afwijkingen vaak voorkomen, veroudering moeilijk af te grenzen van de pathologie.

### *2.5.6 Hart en circulatie*

In de hartspeer, die nooit rust, krijgt treden natuurlijke verouderingsverschijnselen relatief laat op. Het hart kan tot op hoge leeftijd een grote extra belasting leveren en uitval van spiercellen compenseren door hypertrofie. Als gevolg hiervan treedt hypertrofie van het hart op. Daarnaast wordt ook seniele atrofie gezien (zie fig. 2.3). Er is altijd stapeling van lipofuscine en vaak ook van amyloïd.

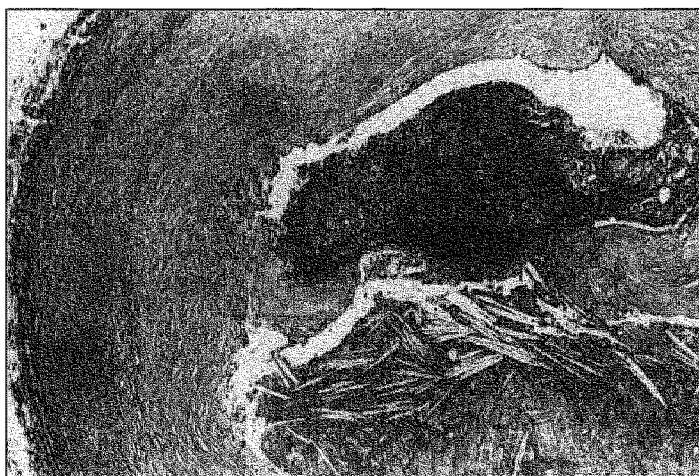
Het natuurlijke verouderingsproces is moeilijk te onderscheiden van ziekten. Natuurlijke veroudering komt maar zelden geïsoleerd voor: meestal toont het hart ook de sporen van ongezonde leefgewoonten (exogene factoren). Dit geldt in het bijzonder voor de bloedvaten. Functioneel het belangrijkste is de coronaire sclerose met myofibrosis cordis, infarcten en littekens.

De omtrek van de aorta neemt toe bij het ouder worden doordat de elastische eigenschappen verminderen. De stijgsnelheid en het niveau van de systolische bloeddruk nemen toe. De diastolische bloeddruk en de hartfrequentie in rust veranderen weinig ondanks de toename van de perifere weerstand in de grote circulatie.

Het belangrijkste verouderingsverschijnsel van de circulatie is de bemoeilijkte doorstroming als gevolg van arteriosclerotische vaatvernauwing.

Voor het optreden van handicaps is vooral arteriosclerose beslissend. Arteriosclerose omvat zowel arteriolosclerose als atherosclerose. Arteriolosclerose maakt arteriolen dikwandig en nauw door hyaliene fibrosering van de intima en door spierhypertrofie van de media. Het eerste hangt waarschijnlijk samen met in de wand geperste plasmabestanddelen, bevordert door hypertensie en endotheelbeschadiging; de spierhypertrofie berust op reflectoire vasoconstrictie bij hypertensie. Arteriolosclerose kan in veel organen voorkomen, maar manifesteert zich vooral in hersenen en nieren.

Atherosclerose is een al jong beginnende degeneratie van elastische en musculaire arteriën. Waarschijnlijk leidt hierbij endotheelbeschadiging tot microtrombose, die via het vrijkomen van activatoren uit trombocyten leidt tot vermeerdering van myofibroblasten en fibrose in de intima. De hierdoor veroorzaakte oneffenheid maakt het endotheel kwetsbaarder, waardoor het proces zich herhaalt. Bovendien worden onder invloed van de bloeddruk vethoudende plasmabestanddelen in de beschadigde vaatwand geperst, en kennelijk te traag verwijderd. Dit leidt tot brijige vetophopingen (atheroom) in de verdikte intima. Hyperlipidemie (vetrijker plasma), hypertensie (meer inpersen) en diabetes mellitus (meer endotheelbeschadiging en hyperlipidemie) bevorderen dit proces. Hierbij vernauwt de arterie geleidelijk. Vaak kan dit nog door collateraalvorming worden opgevangen. Vooral als na het openscheuren van een atheroom, trombose met plotselinge vaatafsluiting optreedt (fig. 2.6), ontstaan problemen door ischemie. Dit kan allerlei organen aandoen, met onvoorspelbare voorkeur: hersenen, hart, nieren, benen. Ook kan de vaatwand ondanks de intimaverdikking verzwakken door drukatrofie van media en



*Figuur 2.6. Coronairarterie met opengescheurd atheroom waarin naaldvormige cholesterolkristallen (onder) en met afsluitende trombus uitgaande van het endotheeldefect (boven).*

elastische membraan. Dit kan vervolgens leiden tot aneurysmavorming met bloeding, vooral van de buikaorta en in de hersenen.

### *2.5.7 Nieren en uitscheiding*

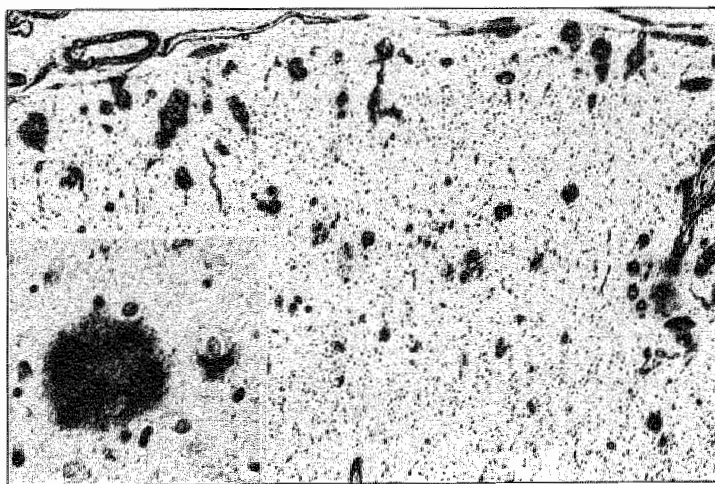
Anders dan bij hart en longen zijn de functiereserves van de nier bij snelwisselen-de omstandigheden (bijv. acute belasting door arbeid) niet van vitaal belang. Natuurlijke veroudering van de nier is functioneel vaak moeilijk aantoonbaar, vermindering in het aantal functionerende nefronen (grotendeels door arteriolsclerose) wordt een tijdlang gecompenseerd door hyperfunctie van de resterende. Tussen het twintigste en tachtigste levensjaar halveert de nierfunctie. De spreiding van de waarnemingen is echter groot; op hoge leeftijd kunnen waarden worden gevonden, die binnen de spreiding van jonge volwassenen vallen. Veroudering van de nier is moeilijk te onderscheiden van een beginnende renale insufficiëntie.

### *2.5.8 Hersenen*

Veroudering van de hersenen blijkt uit:

- atrofie met gedaald hersengewicht;
- versmalling van windingen en compensatore verwijding van de liquorruimten;
- afgenomen aantallen ganglioncellen.

Door de microscoop zien we ophoping van lipofuscine in ganglioncellen, neurofi-brillaire degeneratie van hun cytoplasma en zogenaamde seniele plaques. Neurofi-brillaire degeneratie is zichtbaar als kluwens vezels in het cytoplasma van ganglioncellen. Met behulp van de elektronenmicroscoop is te zien dat de vezels be-



*Figuur 2.7. Hersenschors met talrijke seniele plaques en neurofibrillaire kluwens, met detail (zilver-kleuring).*

staan uit bundels van gepaard spiralerende filamenten. Seniele plaques (fig. 2.7) hebben een kern van amyloïd waaromheen gezwollen en gedegenerende neurieten (uitlopers van ganglioncellen) liggen. Seniele plaques en neurofibrillaire degeneratie komen vooral bij dementie van het Alzheimer-type in grote hoeveelheid voor (par. 7.4.2). Daarnaast tonen de hersenen vaak gevolgen van arteriosclerose in de vorm van bloedingen en infarcten. Deze zijn de belangrijkste oorzaak van neurologische uitvalsverschijnselen en kunnen soms leiden tot de zogenaamde vasculaire dementie.

De eerder genoemde afwijkingen hangen mogelijk samen met het afgenomen metabolisme van het hersenweefsel met verlaagde omzetting van neurotransmitters. Misschien vormen ze ook de oorzaak van voor ouderen typische psychische veranderingen als tempoverlaging, verminderde inprenting, motivatie en activiteit en zelfs dementie (zie par. 2.8 en 7.4).

### 2.5.9 Overzicht van belangrijke orgaanafwijkingen bij ouderen

In het bestek van dit boek kunnen niet alle orgaanafwijkingen bij ouderen worden behandeld. Bovendien kunnen vrijwel alle ziekten ook bij ouderen voorkomen. Daarom geeft tabel 2.3 een overzicht van de belangrijkste orgaanafwijkingen bij ouderen, zowel de echte, endogene ouderdomsveranderingen, als de speciaal bij hen voorkomende afwijkingen ten gevolge van ziekten, en de gevolgen daarvan.

Tabel 2.3. Overzicht van enkele belangrijke orgaanafwijkingen bij ouderen.

<i>Huid</i>	
atrofie van follikels en talgklieren:	haarverlies, grijs worden
atrofie en vochtverlies van epidermis:	dunne droge huid
atrofie van dermis met elasticiteitsverlies:	uitzakken van de huid, diepe groeven, fragiele huid, kans op decubitus en ulcera
zonverwering met collageendegeneratie ('elastose') en epidermale pigmenttoename, hyperplasie en atrofie:	rimpels, pigmentvlekken, tumortjes als actinische keratose
<i>Bewegingsapparaat</i>	
spieratrofie:	dunne ledematen, krachtverlies, vermoeidheid, tragere, minder precieze, houterige bewegingen
minder soepel en minder stevig bindweefsel:	contracturen, standveranderingen tenen (→ likdoorns, hallux valgus), hernia, uterusprolaps, varices
drogere disci:	discusversmallings met versterkte kyfose
kwetsbaarder kraakbeen:	osteoartriose
osteoporose:	fracturen, vooral lumbaal, heupen, onderarmen, lengteverlies
<i>Zintuigen</i>	
vetafzetting in cornearand:	arcus senilis
lens stug, troebel en verkleurd:	presbyopie, cataract

Tabel 2.3. (vervolg)

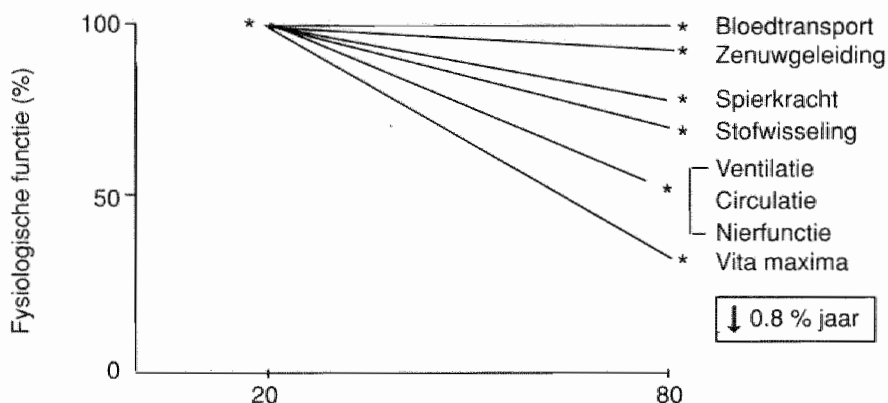
nauwe voorste oogkamer:	glaucoom
retinadegeneratie:	nachtblindheid, afgenomen gezichtsscherpte
degeneratie en celverlies van orgaan van Corti, neuronen en stria vascularis:	presbycusis, duizeligheid
afname van receptoren in smaakpapillen en vezelverlies in reukzenuwen:	smaak- en reukverlies → anorexia, malnutritie, gevaar voor voedselvergiftiging
<i>Zenuwstelsel</i>	
hersensatrofie met celverlies, toename van DNA-breuken, lipofuscine-afzetting, neurofibrillaire degeneratie en seniele plaques:	afgenomen inprenting, lager tempo, inactiviteit, dementie, depressie, gestoorde waarneming (pijn, tast, warmte), verwardheid
hersenvaatveranderingen:	cerebrovasculair accident
vertraagde zenuwgeleiding:	vertraagde reflexen, houdingshypotensie, gestoorde stabalans met valneiging
<i>Ademhalingssysteem</i>	
verlies elastische vezels in alveolairwanden:	emfyseem, lage vitale capaciteit
atrofie van bronchus-epitheel (trilharen!) en slijmklieren:	kans op bronchitis en bronchopneumie
stofpigment	
<i>Circulatiesysteem</i>	
arteriosclerose:	dilatatie aorta, bloeddrukstijging, claudicatie, infarcten, TIA en CVA, nefrosclerose, verwardheid
myofibrose, amyloïdose en lipofuscineafzetting in de hartspeer:	harinsufficiëntie en geleidingsstoring
hartklepfibrose:	souffles
varices:	ulcus cruris
<i>Maag-darmkanaal</i>	
caries en paradontose:	tandstompjes, tandeloosheid, kaakatrofie
gestoorde motoriek:	dysfagie, verslikken, constipatie, diverticulose
<i>Urogenitaal</i>	
nieratrofie met afname van nefronen, deels door arteriosclerose:	nierfiltratie afgenomen, waardoor insufficiëntie bij lichte dehydratie, hartinsufficiëntie, geneesmiddelintoxicatie
nodulaire prostaathyperplasie en prostaatkanker (latent bij vrijwel elke man boven 90 jaar):	urineretentie, urineweginfectie
gestoorde blaasmotoriek:	incontinentie
slijmvliesatrofie:	seniele vaginitis
<i>Endocriene klieren</i>	
degeneratie bèta-cellen in pancreas:	ouderdomsdiabetes
uitputting ovaria:	menopauze, atrofie genitaalapparaat
<i>Lymfatisch apparaat</i>	
atrofie van thymus en lymfklieren:	verhoogde infectiekans(?)
dysbalans t-/B-cellen:	paraproteïnemie, auto-immuunfenomenen

Een verdere bespreking van de verschillende veranderingen vindt plaats bij de behandeling van het betreffende orgaan of functie.

## 2.6 Functionele veroudering

### 2.6.1 Afname van fysiologische functies

De afname van fysiologische functies bij veroudering wordt vaak grafisch weergegeven zoals in figuur 2.8. Het prestatievermogen van de organen op jong-volwassen leeftijd is daarbij op honderd procent gesteld. Veroudering tast het functioneren van de orgaanstelsels in verschillende mate aan: de transportfunctie van het bloed in geringe mate, de impulsgeleiding van de zenuw iets meer, en de spierkracht en de energiewisseling duidelijk. De prestaties van ventilatie, circulatie en renale uitscheiding zijn bij iemand ouder dan tachtig jaar zelfs gehalveerd. Cumulatie van deze effecten leidt ertoe dat de maximale prestatie van het menselijk lichaam (vita maxima) tussen de twintig en tachtig jaar daalt tot minder dan veertig procent van de uitgangswaarde. Dit betekent dat de functiereserves van het lichaam als geheel, door veroudering gemiddeld met ongeveer 0,8 procent per levensjaar verminderen. Bij de grafische weergave in figuur 2.8 van de afnemende lichaamsfuncties is er geen rekening mee gehouden dat de verouderingssnelheid niet altijd gelijk opgaat met de leeftijd; de thymus involueert bijvoorbeeld al vroeg. Ook is het moeilijk uit te sluiten dat de teruggang van de functiereserves mede het gevolg is van ziekteprocessen of van veranderende leefgewoonten en -omstandigheden. Daarnaast moet worden gewezen op de grote verschillen die er in fysiologisch opzicht bestaan tussen verschillende ouderen van dezelfde leeftijd. De



Figuur 2.8. Schematisch overzicht van de fysiologische regressie van verschillende lichaamsfuncties bij het ouder worden. De functionele conditie is op jong-volwassen leeftijd honderd procent. Vita maxima vermindert met 0,8 procent per levensjaar.

interindividuele variatie neemt sterk toe. Er zijn bijvoorbeeld tachtigjarigen bij wie veel orgaanfuncties niet of nauwelijks zijn verminderd (zie par. 2.2.4). Kortom, figuur 2.8 is een vergaande simplificatie.

### *2.6.2 Lichamelijke belastbaarheid en belasting*

#### *Belastbaarheid*

Belastbaarheid komt overeen met fit zijn. Als maat wordt de maximale zuurstofopname, de  $VO_2$  max (l/min) gebruikt. Het maximum transport van zuurstof uit de buitenwereld naar de spieren wordt alleen bereikt als een voldoende grote spiermassa dynamische arbeid verricht, zoals bij hardlopen of fietsen. Toevoeging van armbewegingen aan een maximale fietsinspanning levert geen hogere  $VO_2$  max op dan alleen fietsen.

Tijdens maximale inspanning hebben zowel de ademfrequentie als het ademvolume nog reserves. De beperkende factor voor verhoging van het zuurstoftransport lijkt gelegen in de pompfunctie van het hart. Het slagvolume van het hart bereikt bij opklimmende belasting al bij veertig procent van de  $VO_2$  max de hoogste waarde. Wel wordt bij uitstek het slagvolume door duurtraining (bijvoorbeeld voor de marathon) aanmerkelijk groter en daarmee de  $VO_2$  max.

#### *$VO_2$ max/kg als functie van de leeftijd*

De  $VO_2$  max per kilogram lichaamsgewicht is de bepalende factor voor de verplaatsing van het eigen lichaamsgewicht bij (trappen)lopen. Omstreeks het twintigste levensjaar bereikt de  $VO_2$  max per kilogram lichaamsgewicht een hoogste waarde, circa vijftig ml/kg/min. De afname in  $VO_2$  max/kg bedraagt ongeveer vier ml/kg per decade en berust voornamelijk op de daling van het maximum aantal hartslagen per minuut. Dit hangt waarschijnlijk samen met een verminderde respons op bèta-adrenergische stimulatie bij ouderen. Verder treedt ook een verminderde respons bij bèta-adrenergische stimulatie op van de myocardcontractiliteit en van het glad spierweefsel in de vaatwand. Daarnaast valt te melden dat er een veroudering van de sinusknoop optreedt. Deze wordt kleiner, zodanig dat een 75-jarige nog slechts 10% van het aantal gangmakercellen heeft van wat op 20-jarige leeftijd als normaal geldt. In hoeverre deze anatomische veroudering ook een bijdrage levert aan de daling van de maximale hartfrequentie met leeftijd is niet geheel duidelijk. Als vuistregel wordt een leeftijdsgebonden maximale hartfrequentie aangenomen van 220 hartslagen per minuut minus de leeftijd in jaren.

Met het stijgen van de leeftijd neemt het vetvrije lichaamsgewicht of 'lean body mass' even snel af als de  $VO_2$  max. De spiermassa verkleint door vermindering in

---

*Mijn dokter heb ik steeds vertrouwd.*

*Sinds hij te kennen heeft gegeven:*

*Mijn beste man, je wordt niet oud*

*Ben ik verbazend jong gebleven. (T. van de Leur)*

---



aantal en grootte van de spiervezels. Voor een deel wordt spierweefsel vervangen door vetweefsel. Verder verschuift de samenstelling van de spieren doordat de type II of snelle spiervezels meer afnemen dan de type I of langzame vezels. Het vermogen om kracht en snelheid te leveren gaat waarschijnlijk meer achteruit met de leeftijd dan het vermogen om duurinspanning te leveren. De spierkracht blijkt ook op hogere leeftijd bij 80-jarigen te kunnen toenemen door training. Deze verandering in spierkracht gaat gepaard met hypertrofie van met name de type II vezels.

Een en ander suggereert dat het verlies van spiervezels met de leeftijd zowel door endogene als door exogene factoren wordt bepaald. Anders gezegd, inactiviteit bevordert het verlies aan spierweefsel.

### *Belasting door alledaagse fysieke activiteiten*

Lopen is hierbij als voorbeeld gekozen omdat dit één van de meest elementaire functies is die de mens uitvoert. De natuurlijke loopsnelheid neemt van het twintigste tot het zestigste jaar slechts in geringe mate af om pas daarna vrij scherp te gaan dalen.

In een studie in Göteborg (zie par. 2.2.1) bleek voor mannen van zeventig jaar de gemakkelijk vol te houden loopsnelheid 3,7 km/uur te bedragen en de maximale loopsnelheid 5,2 km/uur. Voor vrouwen van die leeftijd bedroegen de waarden respectievelijk 3,3 en 4,3 km/uur. De stoplichten zijn in Göteborg zodanig afgesteld dat voor het oversteken van de kruispunten een minimumsnelheid is vereist van vijf km/uur. Dit toont aan dat zelfs optimaal mobiele ouderen al in moeilijkheden kunnen komen bij het tijdig oversteken van wegen. Bij gladheid en gedrang worden de problemen nog groter. In diezelfde stad bleken dodelijke verkeersongevallen van voetgangers vooral bij personen ouder dan 65 jaar voor te komen. Dit kan verband houden met de verlaging van de natuurlijke loopsnelheid bij het verouderen.

Ouderen voeren steeds minder lichamelijke activiteiten uit met de toename van de leeftijd. 360 Mannen in Zutphen werden vanaf 1985, toen zij gemiddeld 70 jaar oud waren, 10 jaar gevolgd. Waren zij in 1985 nog 694 minuten per week fysiek actief, in 1995 was dat 396 minuten per week. Opvallend was dat er vrijwel niet meer werd getuiniert. Er werd ook minder gefietst. Wandelen bleef als de meest belangrijke activiteit over en gebeurde bij de 80-jarigen gemiddeld 121 minuten per week.

### *Inspanning en leeftijd*

Herhaalde flinke sportieve inspanning vergroot de  $VO_2$  max. De neiging tot sporten neemt echter bij het ouder worden af. In 1985 deed in de Verenigde Staten 39 procent van de twintigjarigen aan intensieve recreatiesport; van de tachtigjarigen bleek dit nog maar negen procent te zijn. Hoe ouder de groep mensen, hoe meer ondervraagden aangaven dat zij niet veel meer deden dan zitten. Dit betekent dat vele ouderen een slechte fysieke conditie hebben. Vroeger of later zullen hierdoor  $VO_2$  max en spierkracht zo zijn afgenomen dat het handhaven van een zelfstandig bestaan gevaar loopt. Daarom moet de ouder wordende mens worden gemotiveerd

om zo lang mogelijk lichamelijk actief te blijven. Vooral lopen en fietsen zijn geschikte bewegingsvormen. Voor een voldoende trainingseffect is een zo sterke activiteit nodig dat het aantal hartslagen per minuut ten minste zestig procent van het maximum aantal hartslagen is. De intensieve activiteit moet minimaal twintig minuten duren. Men dient minstens driemaal per week te trainen voor het opbouwen van de trainingstoestand en ten minste tweemaal per week voor het onderhoud van de bereikte lichamelijke conditie. Verder zijn, zeker voor ouderen, een goede warming-up en cooling-down zeer belangrijk.

### *2.6.3 Stofwisseling en interne milieu*

Met het vorderen van de leeftijd daalt de stofwisseling. De grondstofwisseling van een tachtigjarige is gemiddeld ongeveer zeventig procent van die van een twintigjarige. Bij ouderen kunnen echter waarden voorkomen die binnen de spreiding van jonge volwassenen vallen. Niet bij alle diersoorten gaat veroudering gepaard met een vermindering van de stofwisseling. Daarom is het niet zeker of de afname inderdaad direct berust op veroudering en niet het gevolg is van bijvoorbeeld inactiviteit of eetgedrag.

Door de verminderde mobiliteit is de maximale stofwisseling (*vita maxima*) aanzienlijk kleiner dan bij jonge mensen. De bij het energietransport betrokken organen worden op hogere leeftijd relatief weinig belast en kunnen met vrij kleine functiereserves volstaan. Wellicht samenhangend met de stofwisseling verandert de thermoregulatie (zie par. 2.6.4).

Ook de waterhuishouding verandert bij het verouderen. Bij jonge volwassenen bestaat het lichaam voor zestig procent uit water, bij ouderen is dit nog vijftig procent. Vooral het intracellulaire water neemt af, waardoor de hoeveelheid extracellulair water relatief toeneemt.

### *2.6.4 Homeostase*

Homeostase is het vermogen van het organisme om bij verstoring de normale toestand te herstellen. Soms wordt veroudering wel gekarakteriseerd als een verminderde homeostase of verminderd vermogen het milieu-interieur binnen de normale grenzen te regelen.

#### *Temperatuurhomeostase en veroudering*

De temperatuurregulatie van de mens is een fraai voorbeeld van homeostase. De thermostaat bevindt zich in de hypothalamus en is afgesteld op 37°C. De mens kan dankzij de temperatuurregulatie en een aan de omgevingstemperatuur aangepast gedrag betrekkelijk grote veranderingen in temperatuur goed opvangen. Het vermogen om de temperatuur binnen fysiologische grenzen constant te houden neemt af met de leeftijd. Deze afname is zeer variabel.

Echter, in de winter lopen ouderen, vooral 75-plussers, het risico op ondertemperatuur (zie par. 9.8). Iedere winter overlijden ouderen aan hypothermie of worden

hiervoor opgenomen in het ziekenhuis. Dit is aan een aantal factoren te wijten. Allereerst kunnen ouderen minder goed kleine temperatuurverschillen waarnemen dan jongeren. Verder wordt er door een aantal ouderen door geldgebrek of zelfverwaarlozing minder 'gestookt'. Bovendien kunnen ouderen bij koude hun warmteproductie minder goed opvoeren dan jongeren en krijgen zij bij hypothermie minder vasoconstrictie van de huidvaten. De op hoge leeftijd veel gebruikte sedativa en hypnotica hebben soms ook invloed op de temperatuurregulatie. Hoe ouder iemand wordt, hoe groter de kans dat door dit alles de temperatuurhomeostase gestoord is. Bij sommigen blijft deze echter tot op hoge leeftijd ongestoord.

De eveneens verminderde homeostase voor overmatige hitte laat zich illustreren aan het gegeven dat bij een hittegolf zonnesteek en hyperthermie 35-maal vaker bij ouderen optreden dan bij jongeren. Een eventueel reeds tevoren bestaand water- en zouttekort verhoogt het risico op een pathologische reactie op hitte aanmerkelijk.

#### *Homeostase van het milieu-interieur*

Met het verouderen verandert de homeostase van de water- en zouthuishouding. Deze veranderingen zijn terug te voeren tot veranderingen in de nierfunctie (zie par. 2.5.7) en waarschijnlijk ook in de regulatie van de water- en zouthuishouding (zie par. 2.6.3). Het dorstgevoel werkt bij ouderen minder goed dan bij jongeren als er sprake is van vochtverlies door verstoringen van de water- en zouthuishouding. Verder kunnen ouderen belangrijke verstoringen van de pH van het milieu-interieur minder adequaat en snel opvangen.

#### *2.6.5 Seksuologische aspecten*

Seksuele activiteit neemt af met de leeftijd, zoals tabel 2.4 laat zien.

Rond het zeventigste levensjaar vermindert de seksuele activiteit drastisch, vooral bij vrouwen. Dit laatste komt ten dele doordat er meer oudere vrouwen zonder partner zijn dan mannen.

Seksuele fantasieën, seksuele gedachten en plezier aan seksuele activiteiten nemen bij het ouder worden weinig af in frequentie. Bij ouder wordende echtparen treedt een verschuiving van waarden omtrent seksualiteit op: van nadruk op geni-

*Tabel 2.4. Percentages van de seksueel actieve mannen en vrouwen ouder dan vijftig jaar (Slob, 1990).*

<i>leeftijd in jaren</i>	<i>mannen (%)</i>	<i>vrouwen (%)</i>
51-60	84	76
61-70	67	40
71-80	43	7
81+	16	(geen gegevens beschikbaar)

Tabel 2.5. Voornaamste veranderingen in de seksuele fysiologie bij ouderen (55 jaar en ouder).

<i>mannen</i>	<i>vrouwen</i>
1 tragere erectie	1 vertraagde productie van smeervocht
2 verminderde druk bij ejaculatie	2 elasticiteitsverlies in vaginawanden
3 vermindering van ejaculatievolume	3 kleiner worden van vagina
4 vermindering van drang tot ejaculeren	4 verminderde en vertraagde uitzetting in lengte en diameter van vagina
5 korter orgasme	5 het duurt langer om tot orgasme te komen
6 verlengde refractaire periode (vaak 24 uren en meer)	6 vermindering van duur en intensiteit van orgasme

tale lust en orgasme naar een gerichtheid op tederheid, sensualiteit en emotionele veiligheid.

De voornaamste fysiologische veranderingen in het seksuele functioneren zijn weergegeven in tabel 2.5.

Samengevat toont de tabel dat responsvertraging en responsverzwakking optreden. Dit sluit echter seksueel reageren tot op hoge leeftijd niet uit. Zowel bij de ouder wordende man als de vrouw zijn veranderingen aan te wijzen in de productie van geslachtshormonen zoals testosteron en oestrogenen. Deze hormonale veranderingen dragen waarschijnlijk bij aan de afname van seksuele activiteit en de responsvertraging. Echter, gezien de grote variatie in seksueel gedrag bij ouderen van dezelfde leeftijd spelen medische, psychische, relationele en sociale factoren waarschijnlijk een grotere rol. Zie voor lichamelijke en psychosociale oorzaken van seksuele problemen paragraaf 8.4.9.

#### 2.6.6 24-uursritmiek

##### *Veroudering van de circadiane ritmiek*

De wisseling van slapen 's nachts en waken overdag is een zeer dwingende maat in het leven, die niet langdurig verstoord kan worden zonder nadelige gevolgen voor de gezondheid. Deze slaap-waak ritmiek wordt, in combinatie met 24-uursschommelingen in vele fysiologische, biochemische en psychologische processen, gestuurd door een endogeen klokmechanisme, ook wel de circadiane pacemaker genoemd. Deze pacemaker is gelokaliseerd in de nucleus suprachiasmaticus, en maakt deel uit van het complex vitale regelmechanismen in de hypothalamus.

---

*Seks wordt op het laatst van je leven  
Minder vaak, minder vljgtig bedreven,  
Althans naar men zegt,  
Maar ik weet het niet echt,  
Ik ben immers pas honderdenzeven.*

---

Omgevingsinvloeden die samenhangen met de dag-nacht cyclus (vooral de licht-donker afwisseling) zorgen voor de externe synchronisatie van de biologische klok, zodat het organisme in staat is te anticiperen op omgevingsveranderingen. De lichaamstemperatuur en de cortisolspiegel, bijvoorbeeld, beginnen reeds enige uren vóór het moment van ontwaken te stijgen, zodat het organisme 's morgens over voldoende energie kan beschikken voor het uitvoeren van activiteiten overdag. Hieruit blijkt ook het belang van de biologische klok voor de onderlinge afstemming van het tijdsverloop van de verschillende lichaamsfuncties.

Veroudering heeft gevolgen voor zowel het circadiane klokmechanisme als zijn synchronisatie met de dag-nacht cyclus. Op hoge leeftijd treedt er vooral in de nucleus suprachiasmaticus celverlies op: zowel de omvang van deze kern als het aantal vasopressinecellen daarin blijken af te nemen. Deze afname speelt zich in versterkte mate af bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, die meestal ook symptomen van een verstoord slaap-waak ritme hebben. Veroudering gaat in het algemeen gepaard met fragmentatie van de slaap-waak ritmiek, wat tot uitdrukking komt in vaker dutten overdag en vaker ontwaken gedurende de nacht (zie par. 2.6.7). Ook van andere ritmen is de amplitude verkleind, zoals onder meer geconstateerd is voor de lichaamstemperatuur en voor de spiegels van hormonen als aldosteron, testosteron en cortisol. Deze amplitudevermindering wordt algemeen beschouwd als teken van een verzwakking van de ritmiek, wat de kans op ontregeling vergroot.

### *Synchronisatie met de dag-nacht cyclus*

Met een stijgende leeftijd is ook een geleidelijke vervroeging van de slaaptijden waar te nemen: ouderen vertonen meer en meer het gedrag van ochtendmensen. Dit gaat niet alleen samen met een vervroegd ontwaken, maar ook met een grotere regelmaat in de tijden van naar bed gaan en opstaan. Bovendien kost het ouderen meer moeite zich aan te passen aan verschoven slaaptijden, wat zich bijvoorbeeld voordoet bij nachtdienst en na een vliegreis in oostelijke of westelijke richting ('jet lag'). Daarom is het veelal af te raden na het bereiken van de leeftijd van 45 jaar nog te beginnen aan ploegendienst waarbij 's nachts gewerkt moet worden.

De synchronisatie met de dag-nacht cyclus wordt veelal verzwakt door een leeftijdsgebonden verslechtering van de visuele functie, door een verminderd activiteitsniveau overdag en door een geringere blootstelling aan daglicht. Laatstgenoemde effecten worden versterkt door opname in een verzorgings- of verpleeghuis. Omdat ook de amplitude van ritmen is verminderd, bestaat er op hogere leeftijd een grotere kans op ontregeling van de circadiane ritmiek. Dit kan worden tegengegaan door meer blootstelling aan daglicht of fel kunstlicht overdag. Bovendien heeft blootstelling aan daglicht een stimulerend effect op de hoeveelheid diepe slaap.

### *2.6.7 Slapen en waken bij ouder worden*

#### *Soorten slaap*

De slaap is te verdelen in diepe slaap (langzame golf of slow wave slaap), oppervlakkige slaap en droomslaap (paradoxe slaap). Deze laatste vorm van slaap gaat gepaard met snelle oogbewegingen en heet dan ook wel Rapid Eye Movement (REM) slaap.

Diepe en oppervlakkige slaap worden vaak non-Rapid Eye Movement slaap (nREM-slaap) genoemd. nREM- en REM-slaap alterneren cyclisch met een interval van 90 tot 120 minuten. Tijdens de eerste uren van de slaaperiode komt diepe slaap veel voor, tijdens de nachten overwegen oppervlakkige slaap en REM-slaap. De verschillende vigilantietoestanden gaan met telkens een andere neurochemische toestand gepaard. Noradrenerge (waak), dopaminerge, cholinerge (REM) en serotinerige systemen regelen dit. De precieze neurochemische achtergronden zijn echter niet bekend.

#### *Veranderingen in slaappatroon*

Bij het toenemen van de leeftijd vertonen mensen meer onderlinge verschillen, ook met betrekking tot slapen. Gemiddeld neemt de hoeveelheid diepe slaap af, wordt de wekdrempel lager en wordt men vaker en langer wakker. De hoeveelheid REM-slaap blijft nagenoeg gelijk. De totale tijd in bed neemt toe, mogelijk om het ontstane slaapverlies te compenseren en omdat men zich moe voelt. Bovendien wordt een deel van de slaaptijd overdag in de vorm van dutjes doorgebracht. De verdeling van slaap/waak over de 24-uursperiode verandert niet alleen in deze zin doch ouderen krijgen vaak het waak- en slaapedrag van een ochtendmens. Het doen van dutjes overdag en verschuiving van het dag-nachtritme naar voren worden vaak versterkt door de sociale omstandigheden. Zo doen bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen overdag vaker dutjes en gaan 's avonds zo vroeg naar bed dat zij midden in de nacht wakker worden en niet meer in slaap kunnen komen. Bij veel van dergelijke patiënten leidt dit tot onrust op sociaal moeilijk aanvaardbare tijdstippen zoals vroeg in de ochtend.

Vrouwen klagen op hogere leeftijd vaker over slapeloosheid. Bij slaapregistraties blijkt dit echter niet waar te zijn.

Voor psychische slaapstoornissen zie paragraaf 7.6.3.

#### *Stoornissen in slapen en waken*

Bij veroudering neemt de prevalentie van stoornissen in slapen en waken toe. Klachten over slapeloosheid treden vaker op doch ook overmatige slaperigheid overdag is op hogere leeftijd een groot probleem. Vaak is er een relatie tussen het slechte slapen 's nachts en de slaperigheid overdag. Organische factoren (zie onder) zijn vaak een reden voor de stoornis in slaap en waken. Daarnaast zijn er ook factoren die buiten de patiënt gezocht moeten worden, o.a. het reeds boven genoemde ontbreken van prikkels om de dag normaal in te delen zoals in een verpleeg- of verzorgingshuis voor kan komen. Daarnaast zijn er ook verstoringen van

de biologische klok die op hogere leeftijd vaker voorkomen en de circadiane ritmen verstoren. Hoewel dergelijke middelen niet als zodanig bedoeld zijn kunnen slaapmiddelen een verstoring van het normale slaap- en waakpatroon geven. De halfwaardetijd van het gekozen middel, het moment van inname en de algemeen lichamelijke toestand van de gebruiker zijn hierbij belangrijk. Vele oudere mensen (geschat 10-20%) gebruiken regelmatig slaapmiddelen. Dit percentage neemt toe met de leeftijd. Het stoppen van slaapmiddelen kan een belangrijke verbetering geven in slaap/waak patroon.

Slaapstoornissen komen frequent voor bij algemene neuropsychiatrische aandoeningen zoals depressie, dementie en ziekte van Parkinson. Bij dementie ziet men de normale cyclische slaapopbouw met nREM- en REM-slaap verloren gaan en dat er vrijwel geen diepe slaap meer voorkomt. Het bij de normale ouder wordende mens al aanwezige fenomeen van verschuiving van slaap/waak ritmen treedt bij dementie in versterkte mate op. Dit kan zo erg zijn dat een vrijwel complete omdraaiing van slaap/waak ritmen plaatsvindt en de patiënt naarmate de avond nadert steeds actiever wordt (sundowning).

Zonder een compleet overzicht te geven, worden hieronder enkele organische factoren genoemd die bij de ouder wordende mens tot slaap/waak stoornissen kunnen leiden.

- 1 Nycturie. Meer dan de helft van mensen boven 65 jaars moet per nacht enkele malen een plas doen. Bij mannen speelt prostatisme hierbij een rol doch ook het hoge diureticagebruik is hieraan debet.
- 2 Er treden tijdens de slaap vaak ademhalingsstoornissen op. Deze komen meer voor naarmate de mens ouder is. Dergelijke stoornissen zijn snurken en in het bijzonder de zgn. obstructieve apneus, d.w.z. ademhalingsstilstand ten gevolge van vernauwing van de bovenste luchtweg. Dergelijke apneus zijn klinisch significant wanneer zij ten minste 10 maal per uur voorkomen en dan een duur hebben van 10 seconden of langer. De apneus gaan vaak gepaard met hypoxemie die op zich een wekreactie geeft. De wekreactie brengt de ademhaling weer op gang doch geeft over de hele nacht gezien aanleiding tot een slechte slaapkwaliteit. Zuurstofgebrek dat samenhangt met de stilstand in ademhaling heeft op zich niet veel invloed op het functioneren doch de slechte slaapkwaliteit 's nachts leidt tot overmatige slaperigheid overdag.
- 3 Rusteloze benen. Dit fenomeen komt zowel in waak als ook in slaap voor. De oorzaak ervan is onbekend. Op het moment wordt het meest gedacht aan een stoornis in excitatie en inhibitie in het ruggemerg. De aandoening komt veel voor. Ze kan het inslapen beletten of wanneer de patiënt al is ingeslapen als wekprikkels dienen. De slaapkwaliteit wordt hierdoor negatief beïnvloed. De patiënt klaagt hierover; soms is de verstoring van de slaapkwaliteit in de nacht zodanig dat overdag hypersomnie ontstaat.
- 4 Hartritmestoornissen. Paroxismale verstoring van het hart kunnen een belangrijke oorzaak zijn van wekprikkels in de nachtelijke slaap. Anderzijds kunnen decompensatio cordis en hartischemie de slaap verstoren.

- 5 Reflux. Reflux van de maaginhoud naar de oesophagus komt op hogere leeftijd veel voor en geeft een wekreactie.
- 6 Pijn. Pijnen die optreden bij beweging, bijvoorbeeld t.g.v. osteoartrose kunnen de slaap sterk verstoren. Hetzelfde geldt voor pijnen die continu aanwezig zijn zoals bijvoorbeeld bij neuropathieën. Vaak kan iemand zich door de pijn niet goed meer omdraaien in bed hetgeen op zich een reden is voor slecht slapen.
- 7 Ziekte van Parkinson. Patiënten lijdend aan de ziekte van Parkinson hebben in de nachtelijke uren vaak last van een zeer karakteristieke axiale stijfheid waardoor zij zich in bed slecht kunnen omdraaien. Mede daar zij de voor hen plezierige slaaphouding niet kunnen vinden, geeft dit aanleiding tot slaapstoornissen. Daarnaast zijn er waarschijnlijk bij de ziekte van Parkinson ook meer intrinsieke slaap- en waakstoornissen.
- 8 Bijwerkingen van geneesmiddelen. Slecht slapen als gevolg van bijwerking van geneesmiddelen verdienen bij de anamnese bij de oudere patiënt steeds extra aandacht. Dit geldt vooral voor het gebruik van diuretica, antihypertensiva en zoals boven al gemeld slaapmiddelen.

## 2.7 Het immuunsysteem bij veroudering

### 2.7.1 De rol van de thymus

Het immuunsysteem wordt door sommige onderzoekers een centrale rol toebedeeld in het verouderingsproces (immunologische verouderingstheorie, zie par. 2.3.2). De involutie van de thymus zou als een soort immunologische klok het verouderingsprogramma bevatten voor het hele lichaam. Deze involutie begint met de puberteit en op zeventigjarige leeftijd is nog maar een tiende deel van de oorspronkelijke thymusmassa over. Bij personen ouder dan veertig jaar kunnen geen thymushormonen meer in het serum worden aangetoond, al blijft er altijd functionerend thymusweefsel bestaan. De thymus is belangrijk voor de ontwikkeling van het T-celsysteem. Dit gebeurt in utero en in de eerste levensjaren. Het is twijfelachtig of de thymus op hoge leeftijd nog zo belangrijk is: thymectomie ná de puberteit heeft weinig of geen gevolgen voor de afweer. De meeste immunologische afwijkingen bij veroudering betreffen echter wel het T-celsysteem.

### 2.7.2 T-celdefecten bij veroudering

Beschreven zijn:

- verminderde stimuleerbaarheid van T-cellen. Als lymfocyten van oudere donoren worden gestimuleerd met lectinen (bijv. met fytohemagglutinine) ziet men minder proliferatie van T-lymfocyten dan bij jongeren. Er zijn ook verschuivingen in de T-celsubsets: minder 'naïeve' T-cellen (T-cellen die nog niet met antigeen in aanraking zijn geweest) en meer 'memory' T-cellen in het perifere bloed;
- veranderingen in lymfokine-productie door T-cellen: verminderde productie van



interleukine-2 door schaarser worden van IL-2 producerende T-cellen en door verminderde productie per cel. Ook is er verminderde expressie van IL-2 receptor op de T-cel;

- verminderde cellulaire immuniteit. De 'delayed type hypersensitivity' bepaald met huidtesten is verlaagd. Bekend is bijvoorbeeld dat de reactie van Mantoux bij ouderen negatief wordt.

### 2.7.3 B-celdefecten bij veroudering

Defecten in het B-celsysteem en het humorale immuunsysteem worden vooral gezien als een gevolg van T-celdefecten.

- Verminderde antistofvorming: vooral de primaire humorale immunrespons is verminderd bij veroudering. De secundaire respons is redelijk behouden. Opmerkelijk is de parallel met de psyche. Het verwerken van nieuwe informatie is voor de hersenen op hogere leeftijd ook moeilijker dan in de jonge jaren (zie par. 2.8.4).
- Verminderde antistofdiversiteit: Het immuunsysteem van de mens kan naar schatting 108 verschillende antistoffen maken. Met de leeftijd neemt deze diversiteit af en ontstaat een beperkte heterogeniteit, dat wil zeggen er komen 'gaten' in het repertoire van immuunglobulinen.
- Vóórkomen van auto-antilichamen: Bij veel gezonde ouderen komen in het serum auto-antistoffen voor, vooral gericht tegen schildklierweefsel, pariëtale cellen van het maagslijmvlies, celkernbestanddelen (ANA) of tegen het eigen immuunglobuline (reuma-factoren). Deze auto-antistoffen komen meestal voor zonder duidelijke auto-immuunziekte. Mogelijk is het een uiting van een verstoorde immunregulatie, zoals het niet meer als eigen herkennen van het eigen weefsel, of van een defect in het suppressorsysteem. Deze auto-antistoffen hebben over het algemeen géén klinische betekenis, behalve dat ze de diagnostiek van auto-immuunziekten bij ouderen moeilijker maken.
- Vóórkomen van paraproteïnen: monoklonale gammopathiën komen bij ouderen veel voor. Rond het zeventigste jaar heeft minstens tien procent van de bevolking een paraproteïne. Dit percentage loopt op tot ruim twintig procent van de bevolking ouder dan 85 jaar. Deze aandoening is bij ouderen veelal benigne. Ongeveer een op de tweehonderd monoklonale gammopathiën blijkt van maligne oorsprong (ziekte van Kahler of Waldenström) te zijn.

### 2.7.4 Natural killer (NK)-cellen

Behalve T- en B-cellen bestaat er een derde populatie lymfocyten, de 'Natural Killer' (NK)-cellen. Deze spelen een rol in de afweer tegen kwaadaardige en virusgeïnfekteerde cellen. NK-cellen worden ook als LAK-cellen (lymphokine-activated-killer-cellen) gebruikt bij de behandeling van kanker. Bij gezonde ouderen zijn de NK-cellen in het perifere bloed in aantal fors toegenomen. De functie per cel blijft intact, zodat de NK-functie per eenheid bloed in feite is toegenomen. Of dit de re-

den is dat deze ouderen hebben overleefd en geen kanker kregen, is nog niet duidelijk.

### 2.7.5 Medische consequenties

Verandering van immuunfuncties met de leeftijd is van medisch belang als dit functievermindering betreft en er meer morbiditeit en/of mortaliteit optreedt. Dit is nog steeds niet overtuigend bewezen. Aan de andere kant blijken vele immunologische defecten bij veroudering niet te berusten op veroudering zelf, maar zijn zij vaak een bijverschijnsel van de bijkomende ziekten die bij de proefpersonen van verouderingsstudies veel voorkomen (zie ook par. 2.2.4).

Het differentiëren tussen de gevolgen van veroudering op zichzelf en externe factoren zoals bijkomende ziekte, voeding en hygiëne is een centraal probleem geworden in de gerontologie.

Is een eventuele vermindering van de afweer bij ouderen de oorzaak van het vaker voorkomen van infecties, auto-immuunziekten en kanker? Enige bedenkingen:

- *infecties*: uit de praktijk is bekend dat ouderen zich beslist niet als immuun-gecompromitteerde gastheer gedragen. Zij krijgen niet vaker opportunistische infecties, behalve bij een onderliggend lijden zoals diabetes mellitus of kanker. Pneumocystis carinii-infectie bijvoorbeeld komt bij ouderen zelden voor en treedt meestal op bij personen met multiple bijkomende ziekten. Het vaker optreden van infecties als bronchitis en pneumonie, gastro-enteritis of urineweginfecties hoeft niets te maken te hebben met het immuunsysteem. Het is waarschijnlijk eerder te wijten aan lokale factoren zoals slecht ophoesten, blaasresidu of verminderde barrièrefunctie (zie tabel 2.6).

Ouderen hebben wel een verhoogde vatbaarheid, maar deze ontstaat niet door immunologische veranderingen. Wel hebben deze immunologische veranderingen consequenties voor de vaccinatiestrategie (zie par. 9.3).

- *auto-immuunziekten*: Bij ouderen komen vaker auto-antistoffen in het serum voor (zie par. 2.7.3), maar zonder toename van het aantal auto-immuunziekten. Sommige aandoeningen die bij personen op hoge leeftijd vaak voorkomen worden ten onrechte tot de auto-immuunziekten gerekend, bijvoorbeeld diabetes mellitus type II, polymyalgia rheumatica en sommige schildklier-aandoeningen.
  - diabetes mellitus type-II, of eigenlijk glucose-intolerantie, is geen auto-immuunziekte. Er zijn geen auto-antistoffen tegen eilandcellen van het pancreas, en de ziekte kan berusten op uitputting of atrofie van eilandcellen, of een oorzaak hebben buiten de pancreas, zoals een gestoord glucosemetabolisme in de lever en in de perifere weefsels.
  - Ook polymyalgia rheumatica en de nauw verwante arteriitis temporalis (zie par. 5.4.4) zijn geen bewezen auto-immuunziekten, hoewel de oorzaak niet bekend is.
  - Hyperthyreoïdie zien we op hoge leeftijd vaak bij het multinodulaire toxische struma, waarbij vooralsnog geen auto-immuun pathogenese is aangetoond. Bij veroudering komen wel vaak auto-antistoffen tegen schildklierweefsel voor, maar zonder schildklierziekte.

Tabel 2.6. Lokale factoren als oorzaak van infecties bij ouderen.

*algemeen*

beschadiging barrière (huid, slijmvliezen) door:

- uitdroging (droge slijmvliezen)
- invasieve diagnostiek, katheters enzovoort
- bedlegerigheid (decubitus)

verlaging van de kolonisatieresistentie door bijvoorbeeld:

- breedspectrumantibiotica

*luchtwegen*

verhoogde kans op (verslik)pneumonie door slikstoornissen:

- neurologisch
- iatrogeen (bijv. door psychofarmaca)

verminderde sputumklaring

- aanwezigheid van CARA
- bedlegerigheid
- kyfose
- zwakke thoraxmusculatuur
- extrapiramidale stoornissen
- indroging (door anticholinergische middelen)

*maag-darmkanaal*

verminderde barrièrefunctie

- verminderde zuurproductie in de maag, bijvoorbeeld atrofische gastritis, zuurremmende geneesmiddelen
- divertikels in de darm

*urogenitaal stelsel*

- atrofie van de genitale slijmvliezen
- blaasresidu
- prostaathypertrofie
- uterusprolaps
- katheters

- 
- *Kwaadaardige aandoeningen:* het vaker voorkomen van kwaadaardige aandoeningen op hogere leeftijd is wel toegeschreven aan verminderde 'immune surveillance' door defecten in de afweer. Dit is echter nog niet bewezen. De toename kan ook het gevolg zijn van de grotere kans op mutaties door langere inwerking van carcinogenen, zoals straling en roken. Het is nog niet duidelijk of de veranderingen in de NK-celpopulatie hierbij een rol spelen.

## **2.8 Cognitieve veranderingen bij het ouder worden**

### *2.8.1 Inleiding*

Met het ouder worden veranderen de cognitieve functies. Hieronder vallen processen die te maken hebben met waarnemen, leren en geheugen, taal en denken, en met probleemoplossen.

### *2.8.2 Waarneming*

Een hogere cognitieve functie als waarneming is alleen te begrijpen als een complex geheel van deelfuncties. Zo worden geluidsprikkels in het gehoororgaan gecodeerd in elektrische signalen, die via de gehoorzenuw naar de hersenen worden vervoerd. Via een aantal schakelcentra komt de zintuiglijke informatie uiteindelijk in de hersenschors aan. Verschillende schorsgebieden zijn daarna betrokken bij het verwerken van de zintuiglijke informatie. Zo zijn er gebieden die zich uitsluitend met de verwerking van relatief ongemengde tonen bezighouden. Andere centra analyseren juist samengestelde tonen of complexe klanken die een betekenis hebben. Vergelijkbare complexen van deelfuncties zijn er ook bij andere zintuigen, zoals het gezichtsvermogen en de smaak.

Bij het ouder worden gaan de zintuigen minder goed werken. Zo treedt er visusverlies op (zie par. 6.2.) en vermindert het gehoor (zie par. 6.4). Verder blijven prikkels bij ouderen langer in het zenuwstelsel aanwezig dan bij jongeren. Door deze 'stimuluspersistentie' wordt niet-relevante informatie bij ouderen slecht onderdrukt. Naast deze zintuiglijke handicaps en stimuluspersistentie kenmerkt het waarnemingsproces bij ouderen zich ook door het feit dat het verwerken van de prikkels meer tijd en moeite kost. Dit is een van de oorzaken van aanpassingsproblemen van ouderen in het jachtige verkeer. Veel verschillende informatie moet immers in korte tijd worden verwerkt. Wanneer gezonde ouderen meer tijd krijgen, lijken ze de informatie even goed te verwerken als jongeren.

### *2.8.3 Taal*

Het gebruik van taal omvat zowel het begrijpen als het produceren van taal. De verschillende taalstoornissen worden apart behandeld (par. 6.6).

Verbale vermogens gaan niet achteruit bij het ouder worden. Ouderen zijn soms zelfs beter in bepaalde verbale vaardigheden dan jongeren. Dit geldt in het bijzonder voor taalvormen die door veel ervaring worden 'ingeslepen'. Het is opmerkelijk dat het vinden van woorden bij normale veroudering zelden problemen geeft. Daarentegen hebben ouderen vaak wel moeite om de naam van een persoon te vinden of een gebeurtenis te beschrijven. Er is dan eerder sprake van een geheugenstoornis dan een taalstoornis (zie par. 6.6).

### 2.8.4 Geheugenproblemen

Er zijn verschillende soorten geheugen, maar ook worden verschillende termen gebruikt om de aspecten van geheugen aan te duiden. In de klinische literatuur wordt vaak een onderscheid gemaakt tussen 'recent memory' en 'remote memory'. In de experimentele literatuur daarentegen, wordt veel gesproken in termen van 'korte termijn geheugen' en 'lange termijn geheugen'. Vanaf de jaren 80 wordt in de experimentele literatuur veel gebruik gemaakt van 'werkgeheugen'. De verschillende concepties van geheugen overlappen elkaar.

De term *remote memory* wordt gebruikt voor het bewaren van de informatie die enige maanden tot vele jaren geleden is verworven.

Onder *recent memory* wordt daarentegen verstaan het bewaren van informatie uit een periode van enkele maanden, weken of dagen geleden. Met korte termijn geheugen wordt gewoonlijk een proces aangeduid dat seconden tot maximaal enkele minuten duurt. Vanuit het korte termijn geheugen wordt informatie in het lange termijngeheugen opgeslagen. Dit laatste berust op andere hersenactiviteiten. Het proces van opslag in het lange termijn geheugen (ook wel 'consolidatie' genoemd) is afhankelijk van het limbische systeem. Het terugroepen uit het geheugen oftewel het actief herinneren, berust op het functioneren van delen van de frontaalkwab.

*Werkgeheugen* is het proces dat ervoor zorgt dat de informatie tijdelijk (dat is seconden of minuten) aanwezig blijft, totdat ze volledig is gebruikt en ofwel definitief is opgeslagen, ofwel verwijderd. Ook wordt informatie die uit het lange termijn geheugen wordt teruggeroepen (zg. 'retrieval') overgebracht in het werkgeheugen van waaruit het leidt tot actie.

Van belang is de strategie die iemand gebruikt om zaken in het geheugen op te slaan en weer daaruit terug te roepen. Een geheugenprobleem kan het gevolg zijn van een onjuist gebruik of afwezig van inprentingsstrategieën, terwijl geheugenopslag op zichzelf dan nog goed mogelijk is.

Geheugenproblemen worden vaak bij ouderen aangetroffen. Verschillende soorten problemen kunnen worden vastgesteld met psychometrische tests. Vermindering in de toegankelijkheid of aanwezigheid van nieuwe en oude informatie is een cognitieve beperking die voorkomt bij de normale veroudering. Hierbij kan iemand zich de details van een gebeurtenis niet herinneren, terwijl de gebeurtenis zelf nog kan worden teruggeroepen.

Het korte termijngeheugen van oude en jonge mensen lijkt even goed, wanneer men niet meer dan vier of vijf punten hoeft te onthouden. Als men zeven items plus of min twee moet onthouden, blijken ouderen wat lager te scoren dan jongeren.

---

*Wat men jong leert is als in steen gegrift,*

*Wat men oud leert is als geschreven in water. (Saoedi-Arabië)*

---

Het laatste stadium in het verwerken van nieuwe informatie betreft de opslag in het lange termijngeheugen. Een efficiënte opslag vereist enige organisatie van de informatie die moet worden opgeslagen. De opslag van nieuwe informatie kan worden verbeterd door het herhalen, door het gebruik van ezelsbruggetjes, door het zich voorstellen en door andere codeerstrategieën. Ouderen blijken minder geheugenstrategieën te gebruiken. Het passief opslaan van gegevens blijft bij ouderen relatief goed, terwijl zij minder goed zijn in het aanleren en terugroepen van nieuwe informatie.

### *2.8.5 Intelligentie*

Intelligentie wordt altijd gemeten met gestandaardiseerde testbatterijen zoals de Wechsler intelligentietest voor volwassenen bestaande uit 'verbale' en 'performale' subtests. De verbale subtests doen vooral een beroep op kennis die in woorden (verbaal) kan worden beschreven. Performale subtests betreffen vooral een meting van prestatie; deze tests doen meer beroep op probleemoplossen en worden meestal in tijd gemeten. Het blijkt dat bij veroudering de verbale intelligentie op een wat later moment in het leven afneemt dan de performale intelligentie. Dit laatste zou vooral worden veroorzaakt door een wat tragere reactie en een verminderde geheugenfunctie.

### *2.8.6 Motoriek*

Complexe psychomotore functies die een rol spelen in het gedrag, nemen af bij ouderen. Simpele vingerbewegingen blijven ongestoord. Ouderen verrichten ingewikkelde motorische taken en taken die een complexe zintuig-motorische integratie vereisen, minder goed. Dit komt doordat ze meer tijd nodig hebben voor het nemen van beslissingen en het plannen van een beweging die moet worden uitgevoerd. Dit wijst echter meer op een planningsstoornis of stoornis in de voorbereiding van een beweging dan op een stoornis in de motorische uitvoering op zichzelf.

### *2.8.7 Normale en pathologische veroudering*

Het publiek is de laatste jaren toenemend bezorgd dat de concentratie- of geheugenproblemen die men bij zichzelf meent waar te nemen, een voorbode zijn van een ziekte zoals dementie. Inderdaad gaan dementie en andere hersenziekten gepaard met een achteruitgang van cognitieve vermogens. Er is echter verschil tussen de cognitieve functiestoornissen die behoren bij normale veroudering en cognitieve functiestoornissen die een uiting zijn van een hersenziekte. Geheugenstoornissen die normaal zijn voor het ouder worden noemt men wel leeftijdsgeassocieerde geheugenstoornissen. Iemand lijdt aan leeftijdsgeassocieerde geheugenstoornissen wanneer bij globaal medisch onderzoek geen lichamelijke of geestelijke ziekte als oorzaak voor zijn cognitieve stoornis wordt gevonden terwijl hij wel

slechter presteert dan een jonger iemand bij geheugentests. De leeftijdsgeassocieerde geheugenstoornissen kunnen ofwel exclusief samenhangen met veroudering (en zijn dan relatief mild), ofwel ze worden geacht een uiting van pathologie te zijn, zoals bij voorfasen van dementie.

### 2.8.8 Methodologische problemen

Het in paragraaf 2.2.2 besproken cohortverschil maakt dat prestatieverschillen tussen bijvoorbeeld dertigers en zeventigers niet zonder meer kunnen worden toegeschreven aan de leeftijd. Iemand van dertig jaar is in een heel andere tijd opgegroeid dan iemand van zeventig jaar. De dertiger heeft dan ook een heel andere ervaring. Dit cohortverschil is van grote betekenis voor de cognitieve functies. Zo ging het schoolsysteem dat ouderen indertijd hebben gehad van volstrekt andere methoden en inzichten uit dan het schoolsysteem volgens welke de dertigers hun kennis hebben opgedaan. Ook de maatschappij is sterk veranderd, waardoor het probleemoplossend vermogen tussen beide cohorten verschilt. De aard van de vroeger opgeloste problemen en de ervaring zijn voor beide groepen heel verschillend.

Verder spelen waarschijnlijk psychosociale omstandigheden, zoals deelnemen aan het arbeidsproces dan wel in een verzorgingstehuis zitten, een belangrijke rol in het cognitief functioneren. Ook het alleen komen te staan kan bijdragen aan het afnemen van cognitieve vermogens en er zelfs toe leiden dat de oudere in een neerwaartse spiraal terechtkomt.

De prestaties van ouderen op allerlei cognitieve tests vertonen een grotere spreiding dan die van jongeren. Gemiddeld presteren de ouderen slechter, maar er zijn ook ouderen die het even goed doen als gezonde jongeren, bijvoorbeeld studenten. Achteruitgang van het cognitief functioneren bij het ouder worden hoeft dus niet bij iedereen en op alle gebieden plaats te vinden. De cognitieve veroudering hangt ook af van invloeden zoals bovengenoemde psychosociale en biologische factoren.

### 2.8.9 Biologische levensgebeurtenissen

Medische en biologische factoren kunnen de psychische veroudering versnellen. Het gaat hierbij om zaken die in principe de hersenfunctie kunnen hebben benadeeld. Voorbeelden zijn chronisch verhoogde bloeddruk, langdurige stress en langdurig gebruik van slaapmiddelen, van alcohol of van medicijnen. Ook een langdurige operatie onder algehele anesthesie, een lichte hersenschudding of het in aanraking zijn geweest met industriechemicaliën of andere stoffen met beroepsrisico (bijvoorbeeld schilders en lasser) wordt in verband gebracht met versnelde cogni-

---

*'Kijk', sprak heer Ollie, 'Ik was uw verjaardag natuurlijk niet echt vergeten, want ik had het op een papiertje geschreven, dat ik even had weggelegd, zodat het door mijn hoofd is gegaan.'* (Marten Toonder)

---

tieve veroudering. Daarnaast kan het gaan om lichamelijke ziekten, zoals suikerziekte en in het bijzonder ziekten van de hersenen zoals epilepsie en migraine, evenals psychiatrische condities zoals depressie. De laatste jaren wordt veel onderzoek gedaan naar apolipoproteïne E (apo E) in relatie tot een al dan niet versnelde veroudering.

## 2.9 Ontwikkelingspsychologische veranderingen

Ook bij veroudering in psychologisch opzicht bestaan veel intra-individuele en inter-individuele verschillen. Het staat dus allang niet meer vast dat het gezegde 'een jonge zeur wordt vanzelf een ouwe zeur' opgaat. Bovendien is de vraag veel interessanter of een opgewekt 'jong mens' ook vanzelf een opgewekt 'oud mens' wordt.

Ontwikkelingspsychologische theorieën over het ouder worden gaan over deze en andersoortige vragen. Vooral de levenslooptheorieën geven inzicht in het optimaal ouder worden.

### 2.9.1 Levenslooptheorie

Volgens de populaire levenslooptheorie van Erikson (1963) doorloopt de mens gedurende zijn leven acht fasen. In iedere fase moet hij een crisis met succes oplossen. Het resultaat is steeds het verwerven van een nieuwe kracht of deugd (zie tabel 2.7).

Succesvol ouder worden betekent volgens Erikson alle fasen goed doorlopen en uiteindelijk het bereiken van ego-integriteit. Ego-integriteit of harmonie wil zeggen: zich steeds meer geïntegreerd weten in een universum van orde en zin, ten koste van alles de mens liefhebben en juist daardoor wereldorde en geestelijke zin tot uitdrukking brengen.

Havighurst (1972) legt in zijn theorie de nadruk op de vervulling van taken waarmee de mens in een bepaalde periode van zijn leven wordt geconfronteerd,

Tabel 2.7. Levensloophasen volgens Erikson.

fasen	normatieve crisis: antinomie	kracht of deugd
1 vroege kinderleeftijd	vertrouwen vs. wantrouwen	hoop
2 peuterleeftijd	autonomie vs. schaamte en twijfel	wil
3 kleuterleeftijd	initiatief vs. schuldgevoel	doelgerichtheid
4 basisschoolleeftijd	vlijt vs. minderwaardigheid	competentie
5 adolescentie	identiteit vs. identiteitsverwarring	trouw
6 vroege volwassenheid	intimiteit vs. isolement	liefde
7 middelbare volwassenheid	groeivermogen vs. stagnatie	zorg
8 late volwassenheid	integriteit vs. wanhoop	wijsheid



bijvoorbeeld in gezin of beroep. Het met succes vervullen van die taak maakt hem gelukkig en leidt tot succes bij volgende taken. Falen maakt ongelukkig en leidt tot afkeuring door de gemeenschap en tot moeilijkheden met latere taken.

De laatste jaren is er meer aandacht voor de ouder wordende mens binnen zijn eigen context. Whitbourne (1986) negeert volledig elke poging om de levensloop in fasen in te delen. De verschillen tussen individuen zijn te groot. In plaats daarvan tracht zij het proces van de identiteitsontwikkeling te verklaren. Hoe past de mens zijn identiteit aan de omgeving aan en hoe gaat de mens met die omgeving om.

### 2.9.2 Belangrijke levensloopgebeurtenissen

Belangrijke gebeurtenissen in de levensloop worden beschouwd als wezenlijke onderdelen van het ontwikkelingsproces. Zij kunnen bijdragen tot groei en rijping van de persoon.

Die gebeurtenissen kunnen soms ook leiden tot een crisis. Dit gebeurt bijvoorbeeld wanneer het aanpassingsproces faalt, of wanneer de persoon niet goed met de gebeurtenis en de verandering kan omgaan. Een crisis kan worden omschreven als een toestand van lichamelijke en psychische spanning. Deze toestand ontstaat wanneer innerlijke vermogens en hulp van de sociale omgeving niet meer kunnen voldoen aan de aanpassingseisen. In een crisis is het evenwicht tussen persoon en omgeving verstoord. Dit evenwicht moet opnieuw worden bereikt. Hierdoor worden groei en verandering mogelijk en wordt betekenis aan de verandering gegeven. Bij ouderen kunnen belangrijke levensloopgebeurtenissen, zoals partnerverlies, een onderdeel van de ziektegeschiedenis vormen (zie par. 3.2.7).

Vroegere ervaringen en omgangsstrategieën (copingstijl) zijn van invloed op de huidige waarneming en verwerking van levensgebeurtenissen.

### 2.9.3 Eindigheidsbesef en zingeving

Hoe slagen sommigen er in om op hun oude dag gelukkige, tevreden en aangename mensen te zijn, terwijl anderen verstarren tot verbitterde, angstige, zeurende oudjes? Dat hangt af van hoe men aankijkt tegen de veranderingen die het oud worden met zich brengt, in de mens zelf en in zijn verhouding met de dingen en de mensen in zijn omgeving. De verschillen in beleving hebben te maken met de unieke karaktertrekken, de unieke levensontwikkeling, de unieke situatie en het unieke stelsel van persoonlijke waarden.

Om gevoelens van tevredenheid en levensvervulling in de ouderdom te begrijpen verwijst men vaak naar de zingeving. Zingeving omvat de beleving van het

ouder worden in relatie tot de eindigheidservaring. Wanneer de ouder wordende mens doordrongen is van het eindigheidsbesef bekijkt hij zijn leven meer in termen van afstand-tot-de-dood dan in termen van sinds-de-geboorte. Een man vertelde na zijn zeventigste jaar in de 'nog'-fase te zijn beland. Hij hoorde vragen om zich heen als: 'Tennist hij nog? Fietst hij nog?' en zelfs: 'Leeft hij nog?'

Dit eindigheidsbesef maakt dat de mens evaluerend terugblijkt op het geleefde leven, zijn levensbalans opmaakt. Het al of niet tevreden zijn over dit leven is van invloed op de beleving van het leven nu en van de tijd die nog rest. Zingeving in de ouderdom veronderstelt dat iemand open kan staan voor wat het leven nu nog biedt. Zingeving is het beste te omschrijven als een actieve interesse die ordent, interpreteert en waardeert, in samenspel met de sociale omgeving. Dit betekent dat zingeving vaak via de ander tot stand komt.

## **2.10 Sociologische aspecten van veroudering**

### *2.10.1 Categorieën ouderen*

Ouderen vormen een groep met eigen sociale normen en waarden ten gevolge van gemeenschappelijk ervaren gebeurtenissen in het verleden. Kenmerkend zijn de gemeenschappelijke waarden, dat wil zeggen de maatstaven waarmee het eigen gedrag en dat van anderen wordt beoordeeld. De mensen die in de jaren dertig de economische crisis hebben meegemaakt, gaan anders met de welvaart om dan de jeugd die na de oorlog is geboren (cohort- en periodeverschillen, zie par. 2.2.2).

Een indeling gebaseerd op kalenderleeftijd is weinig informatief. Een mens is zo oud als hij zich voelt. Dat vraagt van de sociale omgeving, zoals zorgverleners, een alerte en open houding om ouderen in hun individualiteit aan te spreken.

### *2.10.2 De plaats binnen de samenleving: posities en rollen*

De plaats die een mens in de samenleving inneemt wordt deels bepaald door een aantal 'aangeboren' factoren zoals sekse, familie en milieu en deels door 'zelf verworven' factoren, zoals opleiding, interesse en ambities.

De positie van de mens verandert tijdens zijn leven regelmatig. Iemand is eerst kind, daarna wordt hij een adolescent, vervolgens volwassen en veelal ouder en grootouder. Van leerling wordt iemand werknemer. Soms wordt een werknemer werkloos of gaat hij met pensioen. Bij iedere positie hoort een geheel van rechten en plichten, een bepaalde rol.

Kenmerkend voor het verlies van posities op hogere leeftijd is dat er vaak geen andere posities voor in de plaats komen. Ouderen verliezen hun 'werkpositie', die gedurende vele jaren hun leven structureerde en zin gaf. De veranderingen binnen het gezin (kinderen verlaten het gezin, verzorging wordt door anderen overgenomen) maken de positie van ouderen ook hier minder belangrijk. Ook nemen voor veel ouderen andere maatschappelijke posities af. Deze contacten vormden be-

langrijke bruggen naar de samenleving. Afnemende gezondheid vermindert de mogelijkheden tot actieve deelname aan verenigingen en clubs. Het verlies van de partner leidt tot nog meer rolverlies. Het verlies van deze rollen kan niet goed worden opgevuld. Gevoelens van nutteloosheid, machteloosheid en zinloosheid zullen optreden naarmate ouderen dit rolverlies ervaren.

### 2.10.3 *Beeldvorming*

Het bovenstaande schetst de mogelijke problemen die maatschappelijk gezien kunnen bestaan rondom het ouder worden. Mocht daaruit het beeld naar voren komen dat ouderen zeer ongelukkig en problematisch leven, dan is dat niet juist. Er is gewezen op mogelijke gevaren en het niet benutten van mogelijkheden.

Door vertrek van kinderen uit het gezin, door pensionering en door verlies van de partner treden inderdaad veranderingen op, maar de overgrote meerderheid van de ouderen blijkt deze goed aan te kunnen. Dergelijke rolveranderingen (en rolverliezen) hoeven niet tot problemen te leiden. Samen met andere bedreigingen kunnen veranderingen in positie en rol echter wel van belang zijn bij het ontstaan van stoornissen. Vooral achteruitgang in gezondheid en validiteit en een mentale achteruitgang versterken de negatieve gevolgen van de rolveranderingen (en -verliezen).

Geriatrische problematiek ontstaat als deze bedreiging door sociale, lichamelijke en geestelijke factoren tegelijkertijd optreedt. De geschetste sociale problemen bij veroudering zouden zonder deze 'correctie' kunnen bijdragen aan een negatieve, op onvolledige en onjuiste informatie gebaseerde beeldvorming over ouderen. Met de negatieve beeldvorming ten opzichte van ouderen (gerontofobie) blijkt het in Nederland in het algemeen wel mee te vallen. Vele Nederlanders achten de zorg voor een goede oude dag een belangrijke taak, ook voor de overheid. Ouderen worden niet vanzelfsprekend als nutteloos of gebrekkig gezien. Toch worden zij soms wel zo afgeschilderd, onder andere door de media. En bijvoorbeeld in de werkkring worden ouderen soms wel zo behandeld.

De beeldvorming over ouderen is ook belangrijk in de gezondheidszorg. In verpleeg- en ziekenhuizen zijn veel patiënten met een hoge leeftijd. Dit stelt specifieke eisen aan artsen, verpleegkundigen en paramedisch personeel (zie par. 3.5.2). De communicatie tussen zorgverleners en oudere patiënten kan worden belemmerd door negatieve opvattingen over ouderen. Er is geen reden om aan te nemen dat hulpverleners deze negatieve opvattingen niet hebben. Door de veelvuldige contacten die zij met oudere patiënten hebben is de kans daarop juist groter. Aan oudere patiënten lijkt vaak weinig eer te behalen omdat de diagnose moeilijk is te stellen, de klacht vaak niet te verhelpen en het herstel langzaam verloopt.

### 2.10.4 *Pensionering en de oudere werknemer*

De officiële pensioenleeftijd is in Nederland (nog) 65 jaar. De meeste ouderen houden – al dan niet vrijwillig – eerder op met werken door vervroegde uittreding, werkloosheid of arbeidsongeschiktheid.

Van de 55- tot 65-jarige mannen werkt nog ongeveer de helft (53 procent). In dezelfde leeftijdsgroep vrouwen is dit in slechts in veertien procent het geval. Slechts ongeveer een derde van de betrokkenen vindt pensionering of vervroegde uittreding een probleem. Deze problemen kunnen zijn: het verlies van sociale contacten, vooral op het werk, de tijdsbesteding, de gezondheid en de psychische gesteldheid. Soms is er sprake van een 'pensioneringsdood': twee jaar voor de pensioendatum en vier tot zes jaar na het verlaten van het werk is er verhoogde morbiditeit en sterfte.

Voor de oudere werknemer lijkt er geen plaats in het arbeidsproces. De volgende overwegingen spelen hierbij een rol: de relatief hoge salariskosten van de oudere werknemer, de gemiddeld lagere opleiding, de gedateerdheid van de opleiding en het idee dat investeren in scholing geen zin meer heeft, de grotere kans op ziekte en de veronderstelde verminderde productiecapaciteit. Op grond van dergelijke overwegingen en vanuit de opvatting dat 'ouderen plaats moeten maken voor jongeren' (het achterliggende motief van de VUT-regelingen) wordt de oudere werknemer vroegtijdig uit het arbeidsproces gestoten. Opvallend daarbij is dat een deel van deze overwegingen ongegrond is. Oudere werknemers leveren, zo blijkt uit onderzoek, een belangrijke bijdrage aan de kwaliteit van het functioneren van een arbeidsorganisatie. De uitstoot van oudere werknemers leidt niet tot productieverhoging in het bedrijf. Training van oudere werknemers bevordert het effectief functioneren van de arbeidsorganisatie. Door hun betrokkenheid spelen oudere werknemers voor de kwaliteit en continuïteit van de arbeidsorganisatie juist een belangrijke rol in de onderneming.

Deskundigen wijzen op de noodzaak de pensioenleeftijd binnen afzienbare termijn te verhogen. Zij vragen aandacht in het productieproces voor de kwaliteiten van de oudere werknemers om aan de toekomstige arbeidsvraag te kunnen voldoen. Immers, bij enige economische groei zullen er door de in gang gezette ontgroening snel te weinig jonge arbeidskrachten zijn. Een leeftijdsbewust personeelsbeleid wordt steeds belangrijker.

De mogelijkheden voor ouderen (individueel en maatschappelijk) zijn dus wel aanwezig. Dat ze niet vaak benut worden, berust deels op misvattingen en verkeerde beeldvorming.

### *2.10.5 Sociale netwerken en eenzaamheid*

Oud worden gaat gepaard met vermindering en verslechtering van de sociale contacten. Dat komt door verkleining van het sociale netwerk bijvoorbeeld als gevolg van het overlijden van de partner en leeftijdgenoten. De sociale isolatie wordt door veel factoren versterkt, bijvoorbeeld de woonsituatie, de afgenomen mobiliteit, angst om de straat op te gaan, het verhuizen van kinderen, het sterven van vrienden en dergelijke. De demografische ontwikkelingen leiden ook tot een groter aantal alleenstaande vrouwen (zie par. 1.3.2). Hoe ouder, hoe meer kans op eenzaamheid. Eenzaamheid kenmerkt zich door een gering aantal sociale relaties en het gevoel dat dit onprettig is. Alleen zijn impliceert dus niet per definitie eenzaamheid.

Eenzaamheid kan leiden tot depressie en suïcide (zie par. 9.6).

### 2.10.6 Huisvesting

Het kunnen verblijven in de eigen woonomgeving, waar iemand vaak al lang woont, heeft voor ouderen hoge waarde. Nu men ernaar streeft ouderen, soms met veel hulp uit de sociale omgeving, zolang mogelijk zelfstandig te laten wonen, is huisvestingsbeleid meer dan het verschaffen van woningen. Het beleid moet nu ook veel aandacht besteden aan een goed ingerichte woonomgeving, nabijheid van voorzieningen, sociale veiligheid, en voldoende aanbod van zorgverlening en welzijnsvoorzieningen. Naast de vereiste aanpassing van de bestaande woningen is er inmiddels een ruime keuze aan woonvormen voorhanden: groepswoningen, seniorenwoningen, aanleunwoningen en dergelijke (zie par. 4.3).

## 2.11 De ‘nieuwe gerontologie’

De gangbare opvatting dat veroudering onvermijdelijk leidt tot ziekte, afhankelijkheid en invaliditeit maakt tegenwoordig plaats voor een meer optimistische visie.

Volgens de ‘nieuwe gerontologie’ zijn veel aandoeningen op oudere leeftijd niet te wijten aan de veroudering zelf, maar meer aan bijkomende ziekten (zie ook het in par. 2.2.4 besproken Senieur-concept). Deze ziekten zijn vaak een gevolg van risicovol gedrag, zoals roken en inactiviteit, en dus vermijdbaar door veranderingen in levensstijl.

Er kan onderscheid gemaakt worden tussen ‘gebruikelijke’ en ‘succesvolle’ veroudering. Bij ‘gebruikelijk’ verouderen spelen exogene, dus vermijdbare factoren een rol bij het veroorzaken van afwijkingen of ziekten. Bij ‘succesvol’ verouderen leidt het vermijden van schadelijk gedrag tot een kleinere kans op bepaalde ‘ouderdomsziekten’ zoals arteriosclerose en artrose. Schade kan worden vermeden door verbetering van de hygiëne, de medische zorg, een betere voorlichting en het ontwikkelen van het eigen verantwoordelijkheidsgevoel.

Het doel van de gezondheidszorg voor de oudere patiënt is niet primair het verlengen van de levensduur, maar vooral het verbeteren van de kwaliteit van het leven. Dit kan door ‘succesvol’ verouderen na te streven en ziekte zolang mogelijk uit te stellen om zo de valide levensduur te verlengen. Vooral bij de ziekten waar deze compressie van morbiditeit lukt (zie par. 1.4) is preventie aangewezen.

## Aanbevolen literatuur

- Aakster CW. ‘Oud’. Beeld van ouderen en ouderenzorg. Groningen: Wolters-Noordhoff, 1987.
- Bouter LM, Van Dongen MCJM. Epidemiologisch onderzoek – opzet en interpretatie. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1991.
- Buskirk ER. Exercise, fitness, and health. A consensus of current knowledge. Bouchard C, e.a., (red.) Champaign (ill): Human Kinetic Books, 1990.

- Butler RN. Health and aging: the New Gerontology, in: Schroots JJJ, e.a., (red.) Health and Aging. New York: Springer, 1988, 143-153.
- Bijnen F. Physical activity and cardiovascular risk among elderly men. Utrecht: Rijksuniversiteit, 1997. Dissertatie.
- Deeg DJH, Knipscheer CPM, Van Tilburg W (eds). Autonomy and wellbeing in the aging population: Concepts and design of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. NIG-Trends Studies No. 7. Bunnik: Netherlands Institute of Gerontology, 1993. (303 pp., ISBN 90-70911-24-8)
- Deeg DJH. Research and the promotion of quality of life in older persons in the Netherlands. In: Heikkinen E, Kuusinen J, Ruoppila I (eds). Preparation for aging. New York: Plenum Press, 1995, pp. 155-163.
- Finch CE, Hayflick L. Handbook of the biology of aging. New York: Nostrand Reinhold Company, 1977.
- Goedhard WJA, Knook DL, (red.) Preventieve gezondheidszorg voor ouderen. Gerontologische reeks, deel 9. Alphen aan den Rijn/Brussel: Samsom Stafleu, 1988.
- Goedhard WJA, Knook DL, (red.) Geriatrie-informatorium. Houten/Antwerpen: Bohn Stafleu Van Loghum, 1990.
- Heuvel WJA van den. Rolveranderingen op oudere leeftijd, in: Goedhard WJA, Knook DL, (red.) Geriatrie-informatorium. Houten/Antwerpen: Bohn Stafleu Van Loghum, 1990.
- Heuvel WJA van den, Illsley R, Jamieson A, Knipscheer CPM (red.). Opportunities and challenges in an aging society. Amsterdam: KNAW, 1992.
- Huijsman R, Deeg DJH, Visser AP. Succesvol oud worden. Tijdschr. voor Sociale Gezondheidszorg 1997; 75: 385-449.
- Kamphuisen HAC. Een hoofd vol slaap. Amsterdam: Uitgeverij Nieuwezijds, 1997.
- Knook DL, Goedhard WJA, (red.) Voeding en de ouder wordende mens. Gerontologische reeks, deel 4. Alphen a/d Rijn/Brussel: Samsom Stafleu, 1983.
- Lakatta. Cardiovascular system, 413-475 in Handbook of physiology. Section 11: Aging. Publ. for the Am. Physiol. Soc. by Oxford Univ. Press, 1995.
- Ligthart GJ, Corberand JX, Fournier C, e.a., Admission criteria for immunogerontological studies in man: the Senieur protocol. Mech Ageing Dev 1984; 28: 47-55.
- Ligthart GJ, Schuit HRE, Hijmans W. Natural Killer cell function is not diminished in the healthy aged and is proportional to the number of NK cells in the peripheral blood. Immunology 1989; 68: 396-402.
- Marcoen, A. Seksualiteitsbeleving bij bejaarden, in: Ponjaert I, e.a., (red.). Psychologen over seksualiteit, 1. Theorie en onderzoek. Leuven/Amersfoort: Acco, 1987.
- Middelkoop HAM, Kerkhof GA, Smilde-van den Doel DA, Ligthart GJ, Kamphuisen HAC. Sleep and aging: the effect of institutionalization on subjective and objective characteristics of sleep. Age and aging 1994; 23: 411-417.
- Middelkoop HAM, Smilde-van den Doel DA, Knuistingh Neven A, Kamphuisen HAC, Springer MP. Subjective sleep characteristics of 1485 males and females aged 50-93: effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. J Gerontology: Medical Sciences 1996; 51A: M108-115.
- Munnichs J, Uildriks G (red.) Psychogerontologie. Deventer: Van Loghum Slaterus, 1989.
- Murasko DM, e.a. Immune reactivity, morbidity, and mortality of elderly humans. Aging Immunol Infect Dis 1991; 2: 171-179.
- Myers BL & Badia P (1995). Changes in circadian rhythms and sleep quality with aging: mechanisms and interventions. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, Vol.19, No.4: 553-571.
- Nesselroade JR, Baltes PB (red.) Longitudinal research in the study of behavior and development. New York: Academic Press, 1979.
- Nies HLGR (red.) Handboek ouder worden. Houten/Antwerpen: Bohn Stafleu Van Loghum, 1989.
- Prinz PN, e.a. Geriatrics: Sleep disorders and Aging. N Engl J Med 1990; 323: 520-526.

- Richardson GS (1990). Circadian rhythms and aging. In: Schneider EL & Rowe JW (eds), *Handbook of the Biology of Aging*. Academic Press, San Diego, pp 275-305.
- Shephard RJ. *Physical activity and Aging*. 2nd ed. London: Croom Helm, 1987.
- Slob AK. Seksuele activiteit van vrouwen en mannen boven 50 jaar. In: Goedhard WJA, Knook DL (red.) *Geriatric-informatorium*. Houten/Antwerpen: Bohn Stafleu Van Loghum, 1990.
- Someren EJW van, Mirmiran M & Swaab, DF (1993). Non-pharmacological treatment of sleep and wake disturbances in aging and Alzheimer's disease: chronobiological perspectives. *Behavioural Brain Research*, 57: 235-253.
- Visser AP (red.) *Voorlichting aan oudere chronische zieken*. Zeist: Kerkebosch, 1991.
- Wade AW, Green-Johnson J, Snzewczuk MR. Functional changes in systemic and mucosal lymphocyte repertoire with age: an update review. *Aging Immunol Infect Dis* 1988; 1: 65-97.
- Wauquier A, e.a. Ambulatory monitoring in immunogerontology data from the Senieur protocol (over 85 yrs). *J Am Geriatr Soc*, 1991.
- Wei JY. Age and the cardiovascular system. *New. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1735-1739.